Das Buschke-Ollendorff-Syndrom (Dermatofibrosis lenticularis disseminata und Osteopoikilie) aus klinischer, histologischer und submikroskopischer Sicht

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

MANFRED SACHER

aus

Posen

Bonn 1976

Das Buschke-Ollendorff-Syndrom (Dermatofibrosis lenticularis disseminata und Osteopoikilie) aus klinischer, histologischer und submikroskopischer Sicht

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

MANFRED SACHER

aus

Posen

Bonn 1976

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität zu Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. G. Klingmüller
2. Gutachter: Prof. Dr. med. J. Münzenberg

Tag der mündlichen Prüfung: 30. August 1976

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Aus der Klinik und Poliklinik für Haut- und
Geschlechtskrankheiten der Universität Bonn

Direktor: Professor Dr. A. Leinbrock

Herstellung: Druck und Verlag Ing. H. O. Hövelborn 5216 Niederkassel-Mondorf, Provinzialstraße 25
Telefon Bonn 46 27 13

Meiner Mutter

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	4
II.	Historische Übersicht, Terminologie und Krankheitsbild des Buschke-Ollendorff-Syndroms	6
	A. Osteopoikilie (O.)	6
	B. Dermatofibrosis lenticularis disseminata (D.l.d.)	13
	C. D.l.d. - Eine Variante der Bindegewebsnaevi	14
	D. Bindegewebsnaevi	14
III.	Tabellarische Übersicht der bisher publizierten Fälle von B.O.-Syndrom	20
IV.	Diskussion der Literaturfälle	26
V.	Eigene Kasuistik	39
	A. Klinik	40
	B. Histologie	46
	C. Elektronenmikroskopie	48
VI.	Diskussion der eigenen Kasuistik und vergleichende Betrachtung mit den Literaturergebnissen	51
VII.	Zusammenfassung	60
VIII.	Bildanhang	62
IX.	Literaturverzeichnis	84

I. Einleitung

In der Literatur ist die Zahl der Beobachtungen über das gemeinsame Vorkommen von Haut- und Knochenkrankheiten im Ansteigen begriffen. Solche Osteo-Dermo-Syntropien können erworben sein (z.B. bei Krankheiten des Gefäßsystems, des hämatopoetischen Systems, Stoffwechselstörungen, bei Nervensystemerkrankungen und infektiösen Krankheiten); sehr häufig aber sind sie angeboren, ein Umstand, der auf Grund der gemeinsamen mesodermalen Genese verständlich ist. Für angeborene Osteo-Dermo-Syntropien lassen sich zahlreiche Beispiele aufführen: Neurofibromatosis generalisata v.Recklinghausen, M.Bourneville-Pringle, Ehlers-Danlos Syndrom, Morbus Darier, Incontinentia pigmenti, Werner Syndrom, Rothmund Syndrom, Ostitis deformans Paget, Albright-Syndrom, um nur einige zu erwähnen. Weiterhin gibt es zahlreiche Varianten der Dermo-Angio-Osteo Dysplasien (s. bei PASTINSZKY u. RACZ).

Gegenstand dieser Arbeit soll ein weiteres, sehr seltenes osteo-dermales Syndrom sein: das Buschke-Ollendorff Syndrom (B.O.-Syndrom). Es ist das Verdienst von BUSCHKE und OLLENDORFF (1928) als erste die Osteo-Dermo-Syntropie von Osteopoikilie (O.) und Dermatofibrosis lenticularis disseminata (D.l.d.) als nosologische Einheit erkannt zu haben. Bei dem Syndrom handelt es sich um eine familiäre, autosomal dominant erbliche, mesenchymale Erkrankung.

Aufgabe der vorliegenden Arbeit soll es sein:

1. eine Darstellung des Krankheitsbildes verbunden mit einer Übersicht der bisher in der Literatur mitgeteilten Fälle von B.O.-Syndrom zu geben,
2. eine Auswertung der klinischen, histologischen und elektronenmikroskopischen Literaturergebnisse vorzunehmen,
3. die eigene Kasuistik (Familienstammbaum) darzustellen und ihre klinischen, histologischen und elektronenmikroskopischen Befunde mit denen aus der Literatur zu vergleichen.

Unterschiedliche histologische und wenige elektronenmikroskopische Befunde über D.l.d. in der Literatur (DANIELSEN, GRUPPER) lassen es von besonderem Interesse erscheinen, auf beiden Untersuchungsebenen, besonders der submikroskopischen, einen tieferen Einblick in die Histopathologie der D.l.d. zu gewinnen und damit einer Klärung ihrer Histopathogenese näher zu kommen.

II. Historische Übersicht, Terminologie und Krankheitsbild des B.O.-Syndroms

Der erste Fall dieses seltenen osteo-dermalen Syndroms wurde von BUSCHKE (1927) als "casus pro diagnosi" (Urticaria perstans?, Parapsoriasis guttata?) publiziert. Auf Grund damals nicht durchgeführter spezieller Untersuchungen (Histologie-Röntgendiagnostik des Skeletts) konnte die - zu damaliger Zeit noch unbekannte Erkrankung - nicht geklärt werden. Der gleiche Fall gab Veranlassung zu der 1928 von BUSCHKE u. OLLENDORFF erfolgten Mitteilung mit dem Titel: "Ein Fall von Dermatofibrosis lenticularis disseminata und Osteopathia condensans disseminata."

Zum besseren Verständnis des Krankheitsbildes ist es zweckmäßig, zunächst getrennt voneinander einen Überblick über O. und über D. l.d. zu geben, bevor ihre Beziehungen zueinander anhand der Literaturfälle und der eigenen Kasuistik untersucht werden sollen.

A. Osteopoikilie

1. Entdeckung, Namensgebung und Wesen

Was die O. anbetrifft, so beschrieb im Jahre 1915 ALBERS-SCHÖNBERG erstmals die röntgenologischen Veränderungen "einer seltenen, bisher nicht bekannten Strukturanomalie des Skeletts." Seit dieser Zeit wurde sie mit einer verwirrenden Vielfalt von Namen und Synonyma belegt, welche letzten Endes nur die Unkenntnis ihres Wesens, ihrer Ätiologie und Pathogenese dokumentierten. So glaubt MELNICK in STIEDA den Erstbeschreiber der O. zu erblicken, der bereits 1905 die morphologisch sehr ähnlichen Compactainseln des Hand- und Fußskeletts oder anderer Prädilektionsstellen beschrieb. Da die Identität von Osteopoikilieherd und Compactainsel jedoch bis heute nicht als gesichert gelten kann, muß die Entdeckung der O. und vor allen Dingen die Erkennung einer generalisierten Systemerkrankung oder -anomalie ALBERS-SCHÖNBERG zugesprochen werden.

Der Name "Osteopoikilie" (ποικιλός = bunt, gefleckt) wurde von den

französischen Autoren LEDOUX-LEBARD, CHABANAIX und DESSANE geprägt. Sie beschrieben 1916 in Unkenntnis der ALBERS-SCHÖNBERG'schen Publikation den Skelettröntgenbefund eines 28-jährigen Soldaten unter der Bezeichnung des "gesprenkelten Knochens". Diese Benennung wie auch der englische Terminus "spotted bones" von NEWCOMET (1929) lassen erkennen, daß die Knochenveränderungen in Form fleckförmiger Herde auftreten. Das von WACHTEL 1919 geprägte Synonym "Osteopathia condensans dissemenata" hingegen charakterisiert die Anomalie eher als disseminierte Knochenverdichtung.

Andere Bezeichnungen wie "multiple Enostosen" von BRÜCKE (1933), "herdförmige Spongiosasklerose" von HORNITZKI (1940), "Osteodysplasia enostotica" von BAUER u. BODE (1940) oder "Osteosklerosis disseminata familiaris" von BUSCH (1936) dokumentieren lediglich die unterschiedlichen Gesichtspunkte (histotopographisch, anatomisch, klinisch-genetisch), unter denen die O. von den einzelnen Autoren betrachtet wurde. Diese Bezeichnungen haben sich in der Literatur nicht durchgesetzt.

Der Terminus "Osteopoikilie" scheint sich wegen seiner Klarheit und Kürze heute allgemein eingebürgert zu haben. Er charakterisiert einen gutartigen, kondensierenden Knochenprozeß, eine Strukturanomalie des Knochens, weniger eine Knochenerkrankung. In ihrer biologischen Wertigkeit steht die O. an der Grenze zwischen normalem und pathologischem Geschehen.

2. Radiomorphologie, Histologie und Lokalisation

Vom radiomorphologischen Aspekt her lassen sich eine fleckige, streifige und gemischte Form der O. unterscheiden. Nach CLAUS bestehen die Charakteristika der O. in fleckförmigen, glasstecknadelkopf- bis bohnengroßen Knochenverdichtungen in sonst normalem Knochen, die selten als Solitärherd, vielmehr meist in gruppiert-aggregierter Anordnung vorliegen. Der Einzelherd ist rundlich-oval, mitunter auch mehr tropfen- oder lanzettförmig gestaltet und vielfach glatt begrenzt. Die Anordnung der Verdichtungsherde ist bei der fleckigen Form der O. unterschiedlich, aber keineswegs wahllos: in der Epiphyse sind sie lenticulär gruppiert, in

der Metaphyse folgen sie bevorzugt den Trajektorien und nehmen schließlich diaphysenwärts eine periphere Randlage ein.

Die für die O. kennzeichnenden Lieblingslokalisationen, die bereits MOREAU 1918 beschrieb und in einem Skelettschema verdeutlichte (s. Abb. 1), finden sich in der Spongiosa der Epi- und Metaphysen der langen Röhrenknochen, der Carpalia, Tarsalia, Phalangen und im Becken. Während der Befall von Wirbelsäule, Rippen und Os sacrum selten ist, findet sich eine Beteiligung des Schädels nur in Ausnahmefällen. Das histopathologische Substrat der Osteopoikilieherde wurde von SCHMORL (1931) - kurz zusammengefaßt - folgendermaßen beschrieben: Es finden sich dicht nebeneinanderliegende büschelartig angeordnete, im Zentrum ein unregelmäßiges Netzwerk bildende Knochenbalken unterschiedlicher Dicke, deren Zwischenräume mit Blutgefäßen und zellarmem Knochenmark ausgefüllt sind. An der Peripherie bilden die regelmäßiger verlaufenden, aus Lamellenknochen bestehenden Bälkchen und Trabekelstrukturen eine Art von Kapsel, die kleine Öffnungen aufweist, durch die das Mark der Herde mit dem der Umgebung kommuniziert. Der übrige Knochenaufbau zeigt keine Abweichungen von der Norm. Es finden sich nur wenige Osteoklasten und Osteoblasten und an keiner Stelle Knorpelreste. So konnte SCHMORL überzeugend demonstrieren, daß die Verdichtungsherde der O. aus verdichteter Spongiosa und nicht aus kompakter Knochensubstanz bestehen.

Diese Untersuchungsergebnisse von SCHMORL sind in der Folgezeit von mehreren Autoren (WINDHOLZ, BRÜCKE, HORNITZKI) bestätigt worden.

Die Histogenese der Osteopoikilieherde auf knorpeliger oder bindegewebiger Grundlage ist bis heute umstritten. Auf Grund fehlenden Knorpels sprach sich SCHMORL gegen eine enchondrale Entstehung aus und vermutete eine anlagebedingte Gewebsmetaplasie im Knochenmark.

v. STUBENRAUCH (1938) hingegen konnte bei einer Nachuntersuchung des SCHMORL'schen Falles tatsächlich Knorpeleinschlüsse feststellen, so daß er sich bestärkt glaubte, sich von den histogenetischen Vorstellungen SCHMORLs distanzieren zu müssen, da er zuverlässige Anhaltspunkte für eine enchondrale Ossifikation der Herde besaß. Selbst das Vorkommen von O.-herden in bindegewebig angelegten

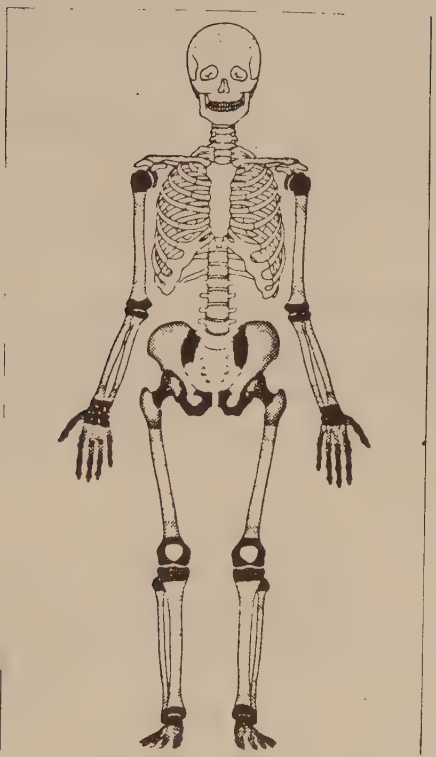


Abb. 1: Skelettschema des Lieblingssitzes der fleckigen Osteopoikilie nach MOREAU.

= häufigste Lokalisation
= häufige Lokalisation
= seltene Lokalisation
= vereinzelte Lokalisation

Knochen (Stirn, Scheitel, Schläfen und Hinterhauptsbein) wie sie ERBSEN mitteilt, widerlegt nach v. STUBENRAUCH nicht die These der enchondralen Genese, da es sich nach seiner Meinung um eine Fehlbildung des Mesenchyms auf breiterer Basis handelt. Dafür spricht die Tatsache, daß außer dem osteoplastischen System auch andere Abkömmlinge des Mesenchyms (z.B. das Bindegewebe der Cutis) wie später gezeigt wird, betroffen sind.

3. Manifestationsalter und Verlauf der O.

Über den frühest möglichen Zeitpunkt der Herdmanifestation bestehen in der Literatur unterschiedliche Auffassungen.

Der jüngste durch Röntgenbefund dokumentierte Fall eines 7 Monate alten Säuglings stammt von BERNUTH. Größere Aussagekraft über die Erstmanifestation und Weiterentwicklung von O.-herden dürften jedoch besonders die Untersuchungen von BUSCH, MELNICK u. JONASCH an großen Osteopoikiliesippen haben. BUSCH gibt dabei das 2. und 3. Lebensjahr als den frühest möglichen Zeitpunkt für die Erkennung der Knochenverdichtungen an. BECKER unterstreicht diese Feststellung anhand einer O.-familie, bei der das dreijährige, jüngste Kind nur sehr spärliche Herde aufwies, wohingegen die anderen befallenen Kinder bis zum Vater eine deutliche, altersabhängige Intensitätszunahme der O. erkennen ließen. BUSCH, WINDHOLZ u. MELNICK können ebenfalls bei ihren Verlaufsuntersuchungen sowohl eine Größenzunahme als auch Intensitätssteigerung der O.-herde vermerken. GRILLI kommt schließlich nach einer 7-jährigen Verlaufsbeobachtung der O. zu dem Ergebnis: "Eine wesentliche Änderung ihres Erscheinungsbildes könne sich allerdings nur bis zum Abschluß des Wachstumsalters vollziehen."

Demnach ist das Auftreten neuer O.-herde am Erwachsenenskelett wenig wahrscheinlich, eine Tatsache, die durch SJÖHOLM u. JONASCH erhärtet wird, die während ihrer Langzeitbeobachtungen (14 - 18 Jahre) keinerlei Veränderungen des Röntgenbefundes wahrnehmen konnten. Im hohen Alter scheint nach SCHMORL die Dichte der Knochenveränderungen als Folge der begleitenden Knochenatrophie jedoch abzunehmen. Die Rückbildungsfähigkeit der O.-herde ist sicher eine

Seltenheit und wird dementsprechend in der Literatur auch nur durch zwei Mitteilungen von JONASCH u. HOLLY erwähnt.

4. Familiarität und Vererbung

Obwohl das familiäre Auftreten der O. in zahllosen Fällen (ERBSEN) gesichert ist, so muß nach den Mitteilungen der Literatur der Erbgang noch als umstritten gelten.

Publikationen über den Befall einzelner Individuen bei negativem Untersuchungsergebnis der Familie (AWALISCHWILI, BORCHARD) und den Beispielen für eine rezessive, männlich-geschlechtsgebundene Übertragung der Erbanlage (BRÜCKE) stehen die eindrucksvollen Stammbaumuntersuchungen von BUSCH, MELNICK u. BERLIN gegenüber (s. Abb. 2).

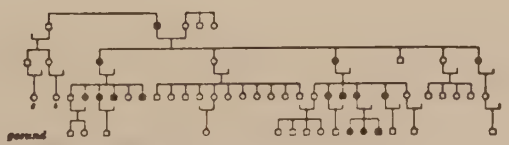


Abb. 2: Stammbaum einer Osteopoikiliesippe nach BUSCH

■ Osteopoikilie

□ gesund

Diese, wie auch die eigene Kasuistik (s. dort), vermitteln eindeutig einen einfachen dominanten Erbgang, wobei die Vererbung sowohl über den Vater als auch über die Mutter auf Kinder beiderlei Geschlechts möglich ist.

Gewisse Unregelmäßigkeiten im Erbgang sind als Ausdruck einer unterschiedlichen Penetranz der O. zu werten.

5. Ätiologie und Pathogenese

Familiarität und Vererbung der O. wirkten sich entscheidend auf die pathogenetische Vorstellung aus, die O. als Konstitutionsanomalie zu werten. Als Ursache wird ein autosomales Gen angenommen. Alle übrigen in der Literatur erwähnten Theorien müssen daher als widerlegt gelten und sollen hier aus historischem Interesse nur kurz erwähnt werden:

a) Die infektiös-toxische Theorie

Bei ihr wurde besonders die Tuberkulose (Knochen, Peritoneum) ursächlich angeschuldigt (MOREAU, STENHUIS); aber auch Typhus (LEDOUX-LEBARD), kongenitale Syphilis (WACHTEL, KADRNKA u. HIRLEMANN) und andere Infektionskrankheiten wurden in Betracht gezogen.

b) Die vasculäre Theorie

Bei ihr wurden arterielle Embolie oder spastischer Verschluß der Endarterien mit konsekutiver Ischämie vermutet (WACHTEL, HAACK).

c) Die Theorie einer Dysproteinämie

Sie basiert auf einem Präzipitationsvorgang mit Fixation von Kalzium in kollagenem Gewebe, das durch Eiweißveränderungen alteriert wurde (HOCHFELD).

d) Die Theorie einer Chondrodysplasie (VOORHOEVE)

e) Die Theorie einer konstitutionell bedingten endokrinologischen Störung (Nebenschilddrüse)

Sie kann durch das Vorliegen normaler Serum-Kalzium und Serum-Phosphorwerte ausgeschlossen werden.

Die Theorie, in der O. eine Konstitutionsanomalie zu sehen, wird außer durch die bereits erwähnte Familiarität und Vererbung durch ihre Vergesellschaftung mit Entwicklungsstörungen und Mißbildungen des Skelettsystems (Wirbelsäulenspaltbildungen, Platyspondylie, kongenitale Hüftluxation, Wolfsrachen, überzähligen Lendenwirbelkörper, Sacralisation, Spina bifida occulta) oder anderer Organe (Genitalmißbildungen, Koarktation der Aorta, gedoppelte Harnwege) erhärtet (CLAUS). Die Kombination der O. mit anderen konstitutionellen Erkrankungen (Osteopsathyrosis, Osteogenesis imperfecta, Osteochondromatose und fibröse Dysplasien (OLLENDORFF-CURTH) und die Vergesellschaftung mit Hautveränderungen wie dem Keratoma hereditarium dissipatum palmare et plantare (JONASCH), Sklerodermie (BERNUTH, EDSTRÖM, WEISSMANN) und besonders die Koinzidenz mit der D.l.d. weisen in die gleiche Richtung. Die Ähnlichkeit von Haut- und Knochenherden bezüglich Form, Größe und Anordnung hatte bei BUSCHKE u. OLLENDORFF den Eindruck erweckt, daß die Strukturen beider mesenchymaler Abkömmlinge gleicher genetischer Herkunft sind.

B. Dermatofibrosis lenticularis disseminata

In ihrer erstmaligen Mitteilung der D.l.d. beschrieben BUSCHKE und OLLENDORFF die bei einer 41-jährigen, debilen Frau beobachteten Hautveränderungen - kurz zusammengefaßt - folgendermaßen: Etwa linsengroße, leicht gelblich gefärbte, länglich-ovale oder mehr rundliche, leicht erhabene, distinkt begrenzte Hautveränderungen von derberer Konsistenz gegenüber der gesunden Haut, die in netzförmiger Anordnung dicht nebeneinander stehen. Die zwischen den Herden liegende normale Haut erscheint tiefer gelegen und erinnert in ihrer unregelmäßigen Begrenzung an das Negativ eines Stoffmusters.

Befallen sind annähernd symmetrisch die oberen Rückenpartien, der Oberbauch, Nacken, Schulter und Oberarmstreckseiten.

Die Unterbauchregion weist spärliche, die Lumbal-Gesäßgegend und die Oberschenkel zeigen die stärksten Veränderungen.

Von den Knien abwärts zeigen sich nur noch wenige Herde. Gesicht, Hals, Hände und Füße sind frei.

Histologischer Befund: "Unscharf begrenzte, fibromatöse Verdickung der Cutis, ohne echten Tumorcharakter, ohne Zerstörung der elastischen Fasern."

C. D.l.d. - eine Variante der Bindegewebsnaevi

Glaubte SEROWY noch das Wesen der Hautveränderungen mit der Bezeichnung D.l.d. durch die Autoren treffend wiedergegeben, so muß betont werden, daß die Benennung D.l.d. rein deskriptiven Charakter hat. Sie spiegelt nur mit Einschränkung das klinische Bild (lenticuläre Form der D.l.d.) wider, muß jedoch, was das histologische Bild anbetrifft, zu Mißverständnissen führen. So ordnete TOURAINE die D.l.d. wegen ihrer klinisch ausprägten fibromatösen Veränderungen fälschlicherweise den hereditären Polyfibromatosen zu. Nach dem histologischen Befund handelt es sich keineswegs um Dermatofibrome (Fehlen elastischer Fasern), sondern um eine Variante des Bindegewebsnaevus.

Zum besseren Verständnis erscheint an dieser Stelle eine Charakterisierung und systematische Klassifizierung dieser Hautgeschwülste notwendig.

D. Bindegewebsnaevi

Unter Bindegewebsnaevus versteht man nach GREITHER u. TRITSCH seit frühester Jugend oder seit der Geburt vorhandene, einzeln oder gruppiert stehende, mitunter metamer angeordnete Knötchen oder Knoten von derber Beschaffenheit. Gemäß der UNNA'schen Definition des Naevusbegriffes handelt es sich dabei um keimplasmatisch angelegte Fehlbildungen (Hamartome) im mesodermalen Anteil der Haut (WEYHBRECHT).

Die erste Mitteilung über derartige Fehlbildungen der Haut mit Naevuscharakter geht auf LEWANDOWSKY zurück, der 1921 einen

"Naevus elasticus regionis mammariae" beschrieb. Der Terminus "Bindegewebsnaevus" ist jedoch LIPSCHÜTZ zuzuschreiben. Er publizierte 1922 vier Fälle von "pflastersteinförmigem Bindegewebsnaevus". In der Folge sind in der internationalen Literatur klinisch ähnliche Fallmitteilungen unter einer Vielfalt von Namen anzutreffen: "Dystrophie elastique folliculaire" (WITH u. KISSMEYER), "Naevus pseudocolloid perifolliculaire" (MONTPELLIER u. LA CROIX), "Juvenile Elastoma" (WEIDMANN, CAIRNS), "Collagenome eruptif" (LOEWENTHAL, DUVERNE), "Dysembryoms elastiques" (WORINGER u. LAUGIER), "Naevus elasticus en tumeurs disséminees" (de GRACIANSKY u. LECLERCQ), "Naevus elasticus" (STARICCO, MÄUSLE u. NÖDL).

Während der von LIPSCHÜTZ gewählte Terminus "Pflastersteinförmiger Bindegewebsnaevus" klinisch deskriptiver Natur ist, finden die übrigen Bezeichnungen ihren Ausdruck in den jeweiligen histologischen Untersuchungsergebnissen der einzelnen Autoren. Diese Termini haben bis auf den Hinweis der großen Variationsbreite des histologischen Bildes wenig zur Klarheit des Begriffs "Bindegewebsnaevus" beigetragen, sondern eher Verwirrung ausgelöst.

Die Frage stellt sich nun: Gibt es den Bindegewebsnaevus als eigenständiges Krankheitsbild, oder handelt es sich nach Auffassung von ROCHA u. WINKELMANN bei den Bindegewebsnaevi um "formes frustes von der Art der congenitalen fibrösen Hyperplasien" - wie man sie beim Morbus Bourneville-Pringle findet - also damit um Teilerscheinungen einer generalisierten Fehlbildung? Für die Existenz eines eigenen Krankheitsbildes sprechen Mitteilungen von WEYHBRECHT u. PRAKKEN, die aus dem Formenkreis der Bindegewebsnaevi eine besondere Gruppe der isolierten Bindegewebsnaevi abgrenzen, bei denen das morphologische Bild von Fall zu Fall "außerordentlich wechselt."

Nach Auswertung der Literatur lassen sich unter Berücksichtigung klinisch-morphologischer Kriterien nur drei exakt definierbare Formen von Bindegewebsnaevi unterscheiden:

1. der lumbo-dorsale Bindegewebsnaevus
2. der sogenannte Naevus elasticus (LEWANDOWSKY)
3. der grobknotig-disseminierte Bindegewegsnaevus.

Diese Formen sollen im folgenden kurz charakterisiert werden.

Der lumbo-dorsale Bindegewebsnaevus ist durch gruppiert stehende linsen- bis münzgroße, weiß-gelbliche, derbe, flach erhabene und teilweise konfluierende Knoten gekennzeichnet. Er ist in der Regel solitär und im Lumbosacralbereich lokalisiert. In den meisten Fällen ist er mit einem M.Bourneville-Pringle vergesellschaftet, worauf besonders GOTTRON hingewiesen hat. WALTHER geht sogar soweit, den lumbo-dorsalen Bindegewebsnaevus selbst bei Fehlen jeder weiteren Symptomatik als monosymptomatische Form eines M.Bourneville-Pringle aufzufassen.

Der sogenannte Naevus elasticus (LEWANDOWSKY) ist durch herdförmig gruppierte, dicht zusammenstehende, hirsekorngroße, erhabene, meist hautfarbene Knötchen charakterisiert. Er ist bevorzugt im oberen Thoraxbereich, insbesondere im Brustbereich, lokalisiert, daher von LEWANDOWSKY als "Naevus elasticus regionis mammariae" bezeichnet.

Obwohl der von LIPSCHÜTZ beschriebene "pflastersteinförmige Bindegewebs naevus nach Morphologie und Lokalisation dem sog. "Naevus elasticus" (LEWANDOWSKY) sehr ähnlich, wenn nicht mit ihm identisch ist, wird der Terminus "Pflastersteinnaevus" in der Literatur auch im Zusammenhang mit dem lumbo-dorsalen Bindegewebsnaevus gebraucht. So veröffentlichte WORRINGER einen "Pflastersteinnaevus der Lendengegend", wie er gern als Begleitsymptom des M.Bourneville-Pringle gefunden wird. GOTTRON beschrieb einen "M.Pringle mit Pflastersteinnaevus der Kreuzbeingegend" und KNOTH publizierte ebenfalls einen "lumbosacralen Pflastersteinnaevus". Das klinisch ähnliche Bild veranlaßte die Autoren, beide Naevi mit dem deskriptiven Terminus "Pflastersteinnaevus" zu belegen. Als differentialdiagnostisches Kriterium soll jedoch herausgestellt werden, daß der lumbo-dorsale Bindegewebsnaevus klinisch ein "grobknotiges Kopfsteinpflaster" aufweist, während der Naevus elasticus (LEWANDOWSKY) durch ein "feinknotiges Mosaikpflaster" gekennzeichnet ist (CRAMER u. KAHLERT).

Der grobknotig-disseminierte Bindegewebsnaevus imponiert durch an verschiedenen Stellen des Integuments bestehenden Hautveränderungen, die sich aus mehreren, mindestens erbsgroßen, meist hautfarbenen oder weiß-gelblichen Knoten zusammensetzen.

Mitteilungen über entsprechende Bindegewebsnaevi finden sich in der Literatur bei de GRACIANSKY u. LECLERCQ, WEIDMANN, WORRINGER u. PRAKKEN.

Die Frage erscheint nun von Interesse, ob es mit Hilfe der histologischen Untersuchung möglich ist, die drei klinisch abgegrenzten Formen noch schärfer zu unterscheiden.

Beim lumbo-dorsalen Bindegewebsnaevus beschreibt RIEHL Bindegewebshomogenisierung bei fast normaler Elastica. BLAICH u. FLECK finden dagegen Veränderungen sowohl der kollagenen als auch der elastischen Fasern. Nach WEYHBRECHT wechselt das histologische Bild von Fall zu Fall außerordentlich.

Beim sogenannten Naevus elasticus sind ebenfalls unterschiedliche Angaben zu vermerken, obwohl man auf Grund seiner Bezeichnung histologisch klar definierte Veränderungen des elastischen Gewebes erwarten müßte. GREITHER u. TRITSCH sowie LOEWENTHAL berichten allgemein über Störungen im Aufbau des kollagenen und elastischen Gewebes. ALVERDES beschreibt Veränderungen des kollagenen Gewebes, während FRÜHWALD u. DEGOS vorwiegend Veränderungen des elastischen Gewebes finden.

Als Kuriosität sei herausgestellt, daß das histologische Bild des ursprünglich von LEWANDOWSKY beschriebenen "Naevus elasticus regionis mammariae" durch Rarefizierung und Degeneration der elastischen Fasern gekennzeichnet ist.

STARICCO u. MEHREGAN halten daher für diesen Naevus die Bezeichnung "Naevus anelasticus" für passender und stellen anhand ihrer Fallmitteilungen - jedoch bei atypischer Lokalisation - die Hyperplasie der elastischen Fasern als Charakteristikum des Naevus elasticus heraus.

GANS u. STEIGLEDER bringen zusammenfassend zum Ausdruck, daß unterschiedliche histologische Befunde vorliegen können.

Den grobknotig-disseminierten Bindegewebsnaevus beschreibt PRAKKEN histologisch als Ergebnis einer Fehlentwicklung des Mesenchyms, bei der kollagene und elastische Fasern, sowie glatte Muskulatur in wechselndem Ausmaß beteiligt sein können.

Er betont, daß häufig mit Orcein schwarz angefärbte Fasern nicht elastische Elemente darstellen, sondern daß es sich hierbei um

degenerativ veränderte Kollagenfasern handelt. Interessant erscheint nun die Mitteilung von CRAMER u. KAHLERT, die bei vergleichenden histologischen Untersuchungen der verschiedenen Hautanteile der drei klinisch unterschiedlichen Bindegewebsnaevusformen keine wesentlichen Differenzen feststellen können und damit eine histologische Zuordnung zum klinischen Bild für unmöglich halten.

Den Versuch einer diesbezüglichen Zuordnung des Bindegewebsnaevus nach histologischen Kriterien unternimmt SCHORR. In Anlehnung an ROCHA u. WINKELMANN und STARICCO u. MEHREGAN, den Begriff "Bindegewebsnaevus" als allgemeine Bezeichnung für Hautveränderungen zu betrachten, bei denen eine der beiden oder beide Hauptkomponenten des Bindegewebes (Kollagen oder elastische Fasern) entweder Hyperplasie oder Degeneration zeigen, empfiehlt er nachstehende Einteilung:

I. Kollagenfasern

A. Hyperplasie - "Chagrin-Haut" bei M.Bourneville-Pringle

II. Elastische Fasern

A. Hyperplasie - Juvenile Elastoma (WEIDMANN)
Naevus elasticus (de GRACIANSKY)

B. Degeneration (Rarefizierung)
Naevus elasticus (Typ LEWANDOWSKY)

Bei kritischer Betrachtung wird jedoch deutlich, daß auch diese Einteilung durch ihre strenge Schematisierung nur Teilaspekte der großen Variationsbreite des histologischen Bildes von Bindegewebsnaevi reflektieren kann.

Aus den Ausführungen geht hervor, daß einer befriedigenden Gliederung der Bindegewebsnaevi in erster Linie die fehlende Übereinstimmung der klinischen und histologischen Befunde entgegensteht. Großknotige wie papulöse, lokalisierte wie disseminierte Formen können im Einzelfall durch eine umschriebene, mehr oder weniger deutliche Veränderung der kollagenen, der elastischen oder beider Faserarten bedingt sein.

RAQUE u. WOOD schlagen daher vom klinischen Bild ausgehend vor, die Bindegewebsnaevi in drei Gruppen zu unterteilen:

1. Bindegewebsnaevi ohne Systemerkrankung
   (lokalisiert oder generalisiert)

2. Bindegewebsnaevi mit Systemerkrankung
   (M.Bourneville-Pringle)

3. Bindegewebsnaevi mit Osteopoikilie
   (Dermatofibrosis lenticularis
   disseminata)

Die letzte Gruppe soll im folgenden Gegenstand der Untersuchungen sein.

Während nach CLAUS die Osteopoikilie mit über 350 publizierten Fällen relativ häufig ist, stellt die Kombination von D.l.d. und O.- das Buschke-Ollendorff-Syndrom - ein sehr selten zu beobachtendes Syndrom dar.

Nach Durchsicht der erreichbaren Literatur sind bisher nur 25 Fälle von B.O.-Syndrom mitgeteilt worden. Als entscheidende Kriterien für die Diagnose wurden dabei der typische klinische Hautbefund, die röntgenologisch nachgewiesene O. und der histologische Befund der D.l.d. gefordert. Aus diesem Grund können die sechs von BUSCH und sieben von BERLIN bei Sippenuntersuchungen von Osteopoikiliefamilien festgestellten Fälle für die eigenen Untersuchungen nicht berücksichtigt werden, da nähere Angaben fehlen.

Tabellarische Übersicht der bisher publizierten Fälle von B.O.-Syndrom

Fall-zahl	Ge-schlecht	Alter bei Er-fassung	Fam. Bela-stung	Lokalisation der D.l.d.	Haut-bef.	Histol. Befund erhoben	O.+	Anamnest. u. klin. Befunde	Autoren
1	♀	41	ø	oberer Rückenbe-reich,Oberarme, Oberbauch,Lumbal-bereich,Gesäß, Oberschenkel	D.l.d. lenti-culär, symme-trisch	+	+	Debilität, Keloide,Striae, Gelenkschmerzen, Teleangiektasien re.Schulter	BUSCHKE und OLLENDORFF (1928)
2	♂	46	+	oberer Rücken-bereich,Unter-bauch, Gesäß, Oberschenkel	D.l.d. lenti-culär, symme-trisch	(+)	+	Gelenk- u. Kno-chenschmerzen, Gelenkschwel-lungen,neuropa-thische Stigma-ta,Serumkalzium erhöht	WINDHOLZ (1931)
3	♀	10	+	Unterbauch, Gesäß,Ober-schenkel	D.l.d. lenti-culär, symme-trisch	+	+	Gelenkschmerzen, Keloidneigung, Sexus anceps, Serumkalzium u. Serumphosphor erhöht	WINDHOLZ (1931)
4	♂	19	ø	li.Oberschenkel	D.l.d. grob-knotig asymme-trisch	+	+	Rachitiszeichen Kyphoskoliose, Zwillingsbildung re.oberer Eckzahn Größe: 147 cm	WINDHOLZ (1931)

Fall-zahl	Ge-schlecht	Alter bei Er-fassung	Fam. Bela-stung	Lokalisation der D.l.d.	Haut-bef.	Histol. Befund erhoben	O.+	Anamnest. u. klin. Befunde	Autoren
5	♂	54	+	Rücken,Unterarme, Gesäß,Kniebeugen,	D.l.d. Lenti-culär symme-trisch	+	+	Diabetes mell., 2 Söhne-Osteo-poikilie	SVAB (1932)
6	♂	48	+	Ellbeugen,Ober- u.Unterarme,Ingu-inalbereich,Ober-schenkel	D.l.d. lenti-culär symme-trisch	+	+	Schmerzen in Lum-balregion u.im li. Bein,Striae	SJÖHOLM (1940)
7	♀	60	+	Oberer Rückenbe-reich,Ellbeugen, Unterarme,Ober-schenkel,Ingui-nalbereich,Unter-schenkel	D.l.d. lenti-culär symme-trisch	+	+	Gelenkschmerzen Striae,Affektla-bilität,psych.Ab-normität, Großtante u.1 Sohn -Osteopoikilie, Tante-Epilepsie	SEROWY (1956)
8	♂	61	+?	li.Gesäßhälfte, li.Oberschenkel, li.Wade	D.l.d. grob-knotig asymme-trisch	+	+	Lipome re.u.li. Unterarm,doppel-seitige Obliter-ation der Art.femo-ralis	MORDANT (1958)
9	♂	43	∅	Ellbeugen,Hand-gelenkbeugesei-ten,Inguinalbe-reich,Oberschen-kel	D.l.d. symme-trisch lenti-culär	+	+	Kopfschmerzen, Müdigkeit	JANSEN, BUSSE-MAKER, REYERS (1958)

Fall-zahl	Geschlecht	Alter bei Erfassung	Fam. Belastung	Lokalisation der D.l.d.	Hautbef.	Histol. Befund erhoben	O.+	Anamnest. u. klin. Befunde	Autoren
10	♂	6	+	Brust, Oberbauch, Gesäß	BG-naevus grobknotig asymmetrisch	+	+	4jährige Schwester-BG-naevus ohne O.	SMITH u. WAISMAN (1960)
11	♂	31	+	Hüfte	BG-naevus grobknotig asymmetrisch	+	+		SMITH u. WAISMAN (1960)
12	♂	36	+	Gesäß	F.J.E. grobknotig asymmetrisch	+	+	Otosklerose	CAIRNS (1967)
13	♀	5	+	re. Oberschenkel, Unterbauch, Lumbalregion li.	F.J.E. grobknotig asymmetrisch	(+)	+		CAIRNS (1967)
14	♀	65	ø	Rücken, Ellbeugen, Kniebeugen, Gesäß, Inguinalbereich	D.l.d. lenticulär symmetrisch	+	+	Diabetes, (auch i.d.Familie) Hypertonus, Arteriosklerose Intelligenz unter dem Durchschnitt	DANIELSEN (1969)

F.J.E. - Familial Juvenile Elastoma

Fall-zahl	Ge-schlecht	Alter bei Er-fassung	Fam. Bela-stung	Lokalisation der D.l.d.	Haut-bef.	Histol. Befund erhoben	O.+	Anamnest. u. klin. Befunde	Autoren
15	♂	58	ø	Ellbeugen.Ober- u. Unterarme,Lumbal-region,Oberschen-kel	D.l.d. lenti-culär, symme-trisch	+	+	"Gelenkrheuma", Gelenkschmerzen, Sellatumor	SCHIMPF, ROTH u. KOPPER (1970)
16	♂	51	+	Unterarme,Ellbeu-gen bds.	BG-naevus lenti-culär symme-trisch	+	+	Diabetes,Hyper-tonus	RAQUE u. WOOD (1970)
17	♀	59	+	Ellbeugen,Ober-schenkel	BG - naevus lenti-culär symme-trisch	+	+		RAQUE u. WOOD (1970)
18	♂	18	+	li.Oberschenkel	BG-naevus grob-knotig asymme-trisch	+	+		RAQUE u. WOOD (1970)
19	♂	4	+	Oberarm,Rücken, Lumbalbereich, Unterbauch	BG-naevus grob-knotig asymme-trisch	+	+	Bruder-Osteo-poikilie	OGINO (1972)

Fall-zahl	Ge-schlecht	Alter bei Er-fassung	Fam. Bela-stung	Lokalisation der D.l.d.	Haut-bef.	Histol. Befund erhoben	O.+	Anamnest. u. klin. Befunde	Autoren
20	♀	32	+	Ellbeugen,Rücken	BG-naevus lenticulär symmetrisch	(+)	+		OGINO (1972)
21	♀	26	+	Stamm,Oberschenkel	BG-naevus lenticulär symmetrisch	+	+	Menarche mit 9 Jahren, Größe: 150 cm Mutter auch frühe Pubertät, Größe: 150 cm, 8jähr.Sohn BG-naevus	SCHORR (1972)
22	♂	8	+	Rücken,Beugeseite li.Oberschenkel	BG-naevus grobknotig asymmetrisch	+	+	Spina bifida occulta,Pubertätszeichen, Mutter-Osteopoikilie, Menarche mit 10 J. Größe: 150 cm, Tante u.Großvater ebenfalls - Osteopoikilie	SCHORR (1972)
23	♂	53	+	Oberschenkel, Oberarme,Ellbeugen,Unterarme	D.l.d. Mischform	+	+		GRUPPER (1974)

Fall-zahl	Geschlecht	Alter bei Erfassung	Fam. Belastung	Lokalisation der D.l.d.	Hautbef.	Histol. Befund erhoben	O.+	Anamnest. u. klin. Befunde	Autoren
24	♂	17	+	Gesäß li., Unterbauch	D.l.d. grobknotig asymmetrisch	+	+	Kollodion-Baby, Erythrodermie-ichthyosiforme	GRUPPER (1974)
25	♀	45	ø	Handgelenke, Unterarmbeugeseiten, Ellbeugen, Nacken, Unterbauch, Gesäß, Kniebeugen	D.l.d. lenticulär symmetrisch	+	+	Schlafstörungen, Herzstechen	STEIGLEDER u. JUNG (1974)

O.+ = Osteopoikilie nachgewiesen

BG.-naevus = Bindegewebsnaevus

IV. Diskussion der Literaturfälle

Bei den 25 referierten Fällen mit B.O.-Syndrom findet sich mit einer Geschlechtsverteilung von 16 ♂ : 9 ♀ ein leichtes Überwiegen des männlichen Geschlechts. Was die Geschlechtsdisposition anbetrifft, so können in der Literatur nur spärliche, auf die O. allein bezogene Aussagen eingeholt werden. Nach allgemeiner Ansicht soll das männliche Geschlecht doppelt so häufig wie das weibliche befallen sein. ERBSEN gibt ein Verhältnis von 46 : 17 zugunsten des männlichen Geschlechts an, wobei jedoch als wesentlicher Faktor die Tatsache zu wenig Berücksichtigung findet, daß das Berufsleben des Mannes in ungleich höherem Maße eine traumatische Exposition und damit die Möglichkeit eines röntgenologischen Nachweises der O. mit sich bringt (CLAUS). Untersuchungen über die Geschlechtsverteilung bei O.-Sippen können hier aussagekräftigere Hinweise als Einzelbeobachtungen geben. So findet sich bei JONASCH eine Verteilung von 5 : 4 (männlich : weiblich), bei BERLIN eine von 5 : 6 (männlich : weiblich) und in der Stammbaumuntersuchung von BUSCH sogar ein Verhältnis von 4 : 10 zugunsten des weiblichen Geschlechts; daraus wird ein weitgehender Ausgleich in der Geschlechtsverteilung deutlich, der auch für das Syndrom angenommen werden kann.

Rückschlüsse auf den Manifestationszeitpunkt der D.l.d. können aus dem Lebensalter der mitgeteilten Fälle nicht gezogen werden. Den meisten Patienten sind die hautfarbenen, bei der lenticulären Form der D.l.d. häufig nur durch Palpation wahrnehmbaren Hautveränderungen unbemerkt geblieben und erst im Rahmen anderer Erkrankungen zufällig erkannt worden. In diesem Sinne dürften auch die Angaben, die Hautveränderungen seien nach Windpocken (Fall 2 und 3) oder bei Hepatitis (Fall 7) aufgetreten, weniger als Ausdruck eines kausalen Zusammenhanges, sondern mehr als Anlaß einer aufmerksameren Betrachtung des Integuments interpretiert werden. Anamnestische Angaben wie die Hautveränderungen bestehen seit "der Geburt" (Fall 13), "seit früher Kindheit" (Fall 17 und 18), "seit vielen Jahren" (Fall 12 und 14) oder "solange ich mich erinnern kann" (Fall 11) erhärten die Auffassung, daß - wie bei der O. - das erste Auftreten der D.l.d. meist in frühester Kindheit erfolgt.

Bei der Betrachtung der Literaturfälle fällt auf, daß das klinische Bild der D.l.d. - im anglo-amerikanischen Schrifttum als BG-naevus bezeichnet - in zwei Formen unterteilt werden kann:

1. Eine lenticuläre Form mit annähernd symmetrischer Lokalisation der Hautveränderungen, wie sie beim Originalfall von BUSCHKE zum Ausdruck kommt, wobei ein häufiger Befall der großen Gelenkbeugen zu vermerken ist.

2. Eine grobknotige - teilweise plaqueartig konfluierende - Form mit asymmetrischer Lokalisation der Hautveränderungen, die isoliert oder disseminiert auftreten können.

Die beiden genannten klinischen Erscheinungsformen treten bei dem vorliegenden Patientengut in einem ausgeglichenen Verhältnis von 12 ♂ : 12 ♀ auf.

Hervorgehoben werden muß die Möglichkeit des kombinierten Auftretens beider Formen, wie sie bei Fall 23 und der eigenen Kasuistik (Fall A) zu beobachten ist. Diese Tatsache zeigt, daß mit einer großen Variationsbreite im klinischen Bild der D.l.d. gerechnet werden muß.

Untersucht man die Lokalisation der Hautveränderungen bei D.l.d. im Detail, so ergeben sich folgende Prädilektionsstellen, die nachstehend in einer Tabelle aufgeschlüsselt sind:

	Fälle
Oberer Rückenbereich	9
Brust	1
Oberarme	5
Ellbeugen	10
Unterarme	7
Handgelenke (Beugeseiten)	2
Oberbauch	2
Unterbauch	6
Lumbalbereich	4
Gesäß	11
Inguinalbereich	4
Oberschenkel	15
Kniebeugen	3
Unterschenkel	2

Aus den Beobachtungen imponiert der bevorzugte Befall des Lumbosacralbereichs (in 23 von 25 Fällen) und hier besonders die Lokalisation am Gesäß (11 Fälle) und an den Oberschenkeln (15 Fälle); es folgen der obere Rückenbereich und der Befall der Ellbeugen (10 Fälle).

DANIELSEN stellt die Lokalisation der Hautveränderungen in den großen Gelenkbeugen ebenfalls besonders heraus und betont die große Ähnlichkeit der D.l.d. - in derartig gelagerten Fällen - mit dem klinischen Bild des Pseudoxanthoma elasticum (P.e.). Es sei jedoch darauf hingewiesen, daß die für das P.e. typischen Prädilektionsstellen (seitlicher Halsbereich und Axillen) in keinem der Fälle von D.l.d. befallen sind und nur vier Fälle mit Veränderungen im Inguinalbereich mitgeteilt werden. Als weitere klinisch-differentialdiagnostische, für P.e. kennzeichnende Kriterien hebt PRAKKEN die in der Regel symmetrische Anordnung der Hautveränderungen, ihre fehlende Beziehung zu den Haarfollikeln und ihre Ausbildung zu einem feinen Netzwerk hervor. Zusätzlich findet man häufig beim P.e. Mundschleimhaut- und Netzhautveränderungen (angioid streaks). Im Gegensatz zum P.e. können bei der D.l.d. Hautveränderungen am gesamten Integument außer im Gesicht, am Hals, an Händen und Füßen beobachtet werden; sie sind, wie bereits erwähnt, häufig asymmetrisch lokalisiert, manchmal perifollikulär angeordnet und bieten in den meisten Fällen einen grobknotigeren Aspekt.

Die Verschattungsherde der O. treten bei allen Fällen an den bereits beschriebenen, typischen Lokalisationen am Skelett (s. Abbildung 1) in kennzeichnender Form in Erscheinung und zeigen je nach Alter nur Intensitätsunterschiede.

Bemerkenswert erscheint in diesem Zusammenhang die Tatsache, daß Lokalisation von Haut- und Knochenveränderungen topographisch eine auffallende Koinzidenz aufweisen; eine Erklärung dieses Phänomens muß hypothetischen Charakter haben: sie dürfte am ehesten in einer genetischen Determinierung zu suchen sein.

Was die klinische Symptomatik des B.O.-Syndroms anbetrifft, so kann gesagt werden, daß die Hautveränderungen keine subjektiven Beschwerden verursachen und, da sie das Gesicht verschonen,

keine kosmetische Beeinträchtigung für den Betroffenen darstellen. Die Auffassungen über die klinische Bedeutung der O. sind dagegen geteilt. Während einige Autoren (HAAK, GLUCH) sie wegen fehlender Frakturneigung und klinischer Beschwerdefreiheit (MELNICK, JONASCH) für bedeutungslos halten, finden sich andererseits häufig Mitteilungen (ERBSEN, WACHTEL, BRÜCKE) über eine Vergesellschaftung mit Gelenkschmerzen, Gelenkschwellungen und Gelenkergüssen, so daß die Vermutung kausaler Zusammenhänge naheliegt. Diese Annahme wird durch gleichlautende Hinweise bei den Literaturfällen (Fall 1, 2, 3, 7 und 15) erhärtet. So klagt BUSCHKE's Patientin über ziehende Schmerzen in den Schultern und Oberarmen. WINDHOLZ berichtet bei seinem Patienten über starke Schmerzen hauptsächlich in der Kreuzgegend, die zur völligen Arbeitsunfähigkeit führten. SEROWY referiert über eine Patientin, die von heftigen Schmerzzuständen auch in solchen Gelenken geplagt wurde, an denen keine faßbaren Veränderungen erkennbar waren. Die Schmerzen waren darüber hinaus jeglicher Therapie unzugänglich. Bemerkenswert erscheint an diesem Fall auch die familiäre Belastung mit Gelenkbeschwerden. WINDHOLZ u. SEROWY kommen daher zu der Auffassung, daß die O. von sich aus für Schmerzzustände an den Gelenken ursächlich in Betracht kommen kann.

Die Deutung einer pathogenetischen Beziehung zwischen dieser klinischen Symptomatik und Knochenveränderungen stößt jedoch auf große Schwierigkeiten. Läßt einerseits die bevorzugte Lage der Knocheninseln an den großen Gelenken die Versuchung einer ursächlichen Verknüpfung der Schmerzsensationen verständlich erscheinen, so lassen sich andererseits Unregelmäßigkeiten im Auftreten der Beschwerden, sowie deren häufig lokaler, monarticulärer Charakter nicht mit der symmetrischen Ausbreitung der Knochenverdichtungen in Einklang bringen. Selbst vom patholog.-anatomischen Standpunkt ist kein Hinweis zu erhalten, da alle Autoren, die völlige Reaktionslosigkeit der Knochenherde im histologischen Bild betonen. Es fehlen insbesondere entzündliche Veränderungen, die ursächlich für die Schmerzsymptomatik in Frage kommen könnten. Da sich weitere kausale Zusammenhänge nicht finden lassen, wird die klinische Auswirkung der O. im ganzen gesehen weiterhin umstritten sein.

Bei weiterer Betrachtung der klinischen Symptomatik regt das Vorliegen psychischer Abnormitäten (Fall 1, 2, 7 und 22) die Frage an, ob Beziehungen zum B.O.-Syndrom bestehen könnten.

Im Fall 1 handelt es sich um eine infantile, debile Patientin; bei Fall 2 bestehen "neuropathische Stigmata"; in Fall 7 wird über ausgeprägte depressiv-hypochondrische Züge und eine ausgesprochene Affektlabilität berichtet; des weiteren kommen in der Familienanamnese eine Häufung geistig-anormaler Angehöriger sowie ein Fall von Epilepsie zum Ausdruck; schließlich wird in Fall 14 eine unter dem Durchschnitt liegende Intelligenz mitgeteilt.

Diese Hinweise, sowie das bekannte Vorliegen verschiedenartiger psychischer Defekte bei anderen Hautanomalien, wie der Cutis verticis gyrata, dem Status Bonnevie-Ullrich und dem Ehlers-Danlos-Syndrom, zeigen, daß die Möglichkeit eines derartigen Zusammenhangs auch für das B.O.-Syndrom angenommen werden muß.

Als weiteres klinisches Merkmal ist ein auffallender Kleinwuchs festzustellen, der besonders durch Fall 4 (147 cm), Fall 14 (141 cm) und Fall 21 (150 cm) eindrucksvoll dokumentiert wird.

Es existieren bisher nur spärliche und darüber hinaus widersprüchliche Erklärungsversuche dieses Phänomens.

Da Störungen des Reifungsvorganges des Skeletts nicht nachweisbar sind, glaubt WINDHOLZ, daß außer dem osteoblastischen System auch das "übrige Mesenchym" genetisch abnorm determiniert zu sein scheint. SCHORR sieht die Ursache des Kleinwuchses in einer frühen Pubertät, wobei in Fall 21 mit 9 Jahren und in Fall 22 mit 8 Jahren erste Pubertätszeichen auftraten. Insgesamt beobachtete er dieses Phänomen bei 3 von 6 O.-Fällen zweier verschiedener Familien, so daß es nach seiner Überzeugung, nicht als zufälliges Ereignis im Zusammenhang mit dem B.O.-Syndrom gewertet werden kann. Eine pathophysiologische Erklärung kann SCHORR für das Symptom Kleinwuchs nicht geben. Im Gegensatz zu WINDHOLZ sieht er auch keine Möglichkeit, es auf der Basis eines Bindegewebsdefekts zu deuten.

Wie bereits bei den Ausführungen über die O. erwähnt, fällt die Vergesellschaftung des B.O.-Syndroms mit Entwicklungsanomalien

und Mißbildungen auf. So findet sich bei Fall 3, einem 10-jährigen Mädchen, ein "Sexus anceps"; bei Fall 4 eine Zwillingsbildung des rechten oberen Eckzahns und bei Fall 22 eine Spina bifida occulta.

Weiterhin sind in Koinzidenz mit dem B.O.-Syndrom verschiedenartige Hautveränderungen und Hautkrankheiten zu beobachten; so das Auftreten von Striae (Fall 1, 6 und 7), von Teleangiektasien (Fall 1), multiplen Lipomen (Fall 8) und bei Fall 1 und 3 - nach Verletzung oder Probeexzision - eine auffallende Neigung zur Keloidbildung, die wahrscheinlich auf eine Störung der Fibroblastenfunktion zurückzuführen ist. Bemerkenswert erscheint ebenfalls Fall 24, bei dem das Syndrom mit einer generalisierten Ichthyosis kombiniert ist. Diese Beobachtungen zeigen eindrucksvoll, daß beim B.O.-Syndrom eine große Variationsbreite kombinierter Fehlentwicklungen des mittleren Keimblatts zur Manifestation kommen kann.

Bei der Erörterung der Ätiologie des B.O.-Syndroms erscheint die Frage von Interesse, ob kennzeichnende Blutveränderungen nachweisbar sind, die eventuell auf eine Stoffwechsel- oder endokrinologische Störung schließen könnten. Betrachtet man diesbezüglich die Fallmitteilungen, so werden überwiegend unauffällige Labordaten festgestellt. Nur bei Fall 2 und 3 wird eine Erhöhung des Serumkalziums und bei Fall 3 eine gleichzeitige Erhöhung des Serumphosphors beobachtet, die bezüglich der O. auf eine Mineralstoffwechselstörung hinweisen könnte. Überprüft man jedoch die entsprechende Literatur, so finden sich uneinheitliche und widersprechende Ergebnisse. Während ARCHER und FOX, THOMPSON, HOOVER und FULTON eine Vermehrung des Blutkalziums hervorheben, berichtet BERTE von einer starken, persistierenden Hypokalzämie. MEISCHKE wiederum teilt einen stark erniedrigten anorganischen Phosphorgehalt bei normalen Kalziumwerten mit. Gegenüber diesen aufgeführten Einzelmitteilungen dürfte jedoch dem Ergebnis von BUSCH, der bei seinen umfangreichen Untersuchungen bei O.-Familien normale Serumwerte für Kalzium und Phosphor feststellen konnte, ein größerer Aussagewert zukommen. Er wandte sich gegen die von BERTE postulierte Hypothese einer hormonellen Störung, die besonders die Nebenschilddrüse verantwortlich macht. Auch für das Vor-

liegen einer Hyperproteinämie (Vermehrung der Gammaglobuline), wie sie HOCHFELD bei O.-Fällen feststellen konnte, liegen anhand der eigenen Literaturfälle keine entsprechenden Mitteilungen vor. Seine Theorie einer Dysproteinämie als Ursache der Knochenveränderungen dürfte daher wenig wahrscheinlich sein.

Bemerkenswert erscheint jedoch, das häufige Zusammentreffen des B.O.-Syndroms mit einem Diabetes mellitus (Fall 5, 14 und 16). Besonders auffallend zeigt sich diese Koinzidenz in den beiden von BERLIN beschriebenen, nicht verwandten O.-Familien.

Wenn auch von einigen Autoren dieser Tatbestand als zufälliges Ereignis angesehen wird und ein ätiologischer Zusammenhang als unwahrscheinlich gelten kann, so wäre als Erklärung für das häufige Zusammentreffen eine Koppelung der für die beiden Erkrankungen verantwortlichen Gene denkbar. Man spricht von Koppelung, wenn die Gene auf dem gleichen Chromosom liegen und dadurch häufiger als bei Unabhängigkeit gemeinsam vererbt werden.

Die in einer großen Zahl der Fälle (20 von 25) zum Ausdruck kommende familiäre Belastung, weiterhin die Vererbung (Fall 2 und 3, 10 und 11, 12 und 13, 16 und 18, 19 und 20, 23 und 24) und schließlich die bereits erwähnte Vergesellschaftung mit Fehlbildungen weisen das B.O.-Syndrom - ätiologisch gesehen - als genetisch bedingtes Krankheitsbild aus.

Der Begriff "Syndrom" wird in diesem Zusammenhang nicht im Sinne eines echten kongenitalen Mißbildungssyndroms gebraucht, sondern wie bei ähnlichen Anomalien, die postnatal manifest werden, als Ausdruck einer krankheitsspezifischen Konstellation mehr oder weniger fortschreitender, abnormer gewebsstruktureller oder degenerativer Veränderungen, verwandt (SCHORR).

Dieser genetische Phänotyp wird durch den Begriff "Pleiotropie" gekennzeichnet; man versteht darunter die gleichzeitige Wirkung eines Gens auf mehrere verschiedene Merkmale.

Für das B.O.-Syndrom bedeutet dies, daß alle klinischen Merkmale pathogenetisch mit einem einzigen zugrunde liegenden Gewebsdefekt verbunden sind, der für die im Laufe des Lebens auftretenden, irreversiblen Krankheitserscheinungen verantwortlich ist.

Im folgenden interessiert die Frage nach dem Erbgang des B.O.-Syndroms. Einzelbeobachtungen (Fall 1, 4, 9, 14, 15, 25), bei denen keiner der Familienangehörigen Zeichen der Anomalie erkennen läßt, sind in der älteren Literatur als Hinweis für einen rezessiven Erbgang gewertet worden. BUSCH ist jedoch der Auffassung, daß die Erklärung für das Auftreten isolierter Fälle in einer nicht immer vollständigen Penetranz der Merkmale zu suchen ist.

Für das wesentlich wahrscheinlichere Vorliegen eines dominanten Erbgangs sprechen dagegen die Fälle (2 und 3, 10 und 11, 12 und 13, 16 und 18, 19 und 20, 23 und 24), bei denen die Erkrankung bei einem Elternteil vorliegt und direkt auf die nächste Generation übertragen wird.

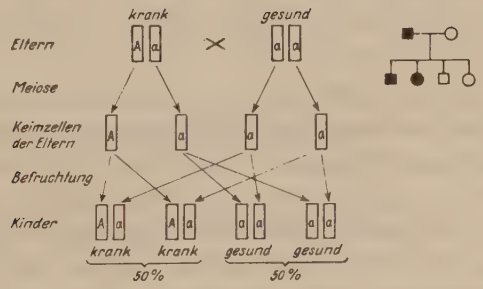


Abb. 3: Schema der autosomal-dominanten Vererbung, aus: J. JADASSOHN, Handbuch der Haut- und Geschlechtskr., Ergänzungswerk Bd. VII - Vererbung von Hautkrankheiten. Verlag Springer, Berlin, Heidelberg, New York (1966)

Die Annahme eines dominanten Erbganges wird weiterhin eindrucksvoll durch die von LANDBERG u. AKESSON durchgeführten Untersuchungen erhärtet. Sie fanden in ihrer Zusammenstellung von 21 O.-Familien, bei denen ein Elternteil von der O. betroffen war, daß 30 von 51 Kindern eine O. aufwiesen; ein Ergebnis, das annähernd die statistisch mögliche Erkrankungschance von 50 % bei dominantem Erbgang widerspiegelt.

Wie bereits erwähnt, steht einer relativ großen Zahl bisher mitgeteilter O.-Fälle (über 350), eine geringe Zahl von O.-Fällen, die mit D.l.d. einhergehen (s. Tabelle 25 Fälle) gegenüber. Es stellt sich nun die Frage, wie die Diskrepanz in der Häufigkeitsverteilung zwischen alleinigem Vorkommen der O. und ihrer Kombination mit der D.l.d. erklärt werden kann.

Rechnet man die im Rahmen von Stammbaumuntersuchungen der O. erwähnten, aber nicht näher beschriebenen Fälle von BUSCH (6) und BERLIN (7) zu den Literaturfällen von B.O.-Syndrom hinzu, und berücksichtigt man, daß in dem einen oder anderen Fall Hautveränderungen im Sinne der D.l.d. übersehen oder nicht beachtet, vielleicht aber auch unter den Diagnosen "Pseudoxanthoma elasticum" und "BG-naevus" veröffentlicht worden sein mögen, so muß der Hauptgrund für das Überwiegen isolierter O.-Fälle in der hohen Penetranz der O. gesehen werden. Das bedeutet, daß das Merkmal der O. sich in einem hohen Prozentsatz bei den Genträgern manifestiert.

Die gegenüber der D.l.d. hohe Manifestationswahrscheinlichkeit der O. wird besonders anschaulich in der Familienstudie von BUSCH, der die Knochenveränderungen über drei Generationen verfolgen konnte, aber nur bei 6 der 14 O.-Fälle Hautveränderungen im Sinne der D.l.d. mitteilte. Interessanterweise kann auch das alleinige Vorkommen von D.l.d. beobachtet werden; so finden sich in der Stammbaumuntersuchung von BERLIN zwei Fälle (Zwillinge), bei denen keine O. diagnostiziert wurde; auch bei den Literaturfällen (Fall 6 und 21) wird in der Familienanamnese das solitäre Auftreten von BG-naevi erwähnt.

In der Tatsache, daß O. und D.l.d. sowohl kombiniert, isoliert, als auch zusammen mit anderen Fehlbildungen auftreten können, kommt die wechselnde Expressivität des pathologischen Gens zum Ausdruck.

Nach dem Gesagten ist das B.O.-Syndrom in Anlehnung an COCCHI charakterisiert durch Pleiotropie, autosomal-dominante Vererbung und hohe Penetranz, was die O. anbetrifft.

Im folgenden soll auf die histologischen Befunde der D.l.d.bei den Literaturfällen eingegangen werden.

So wird im Originalfall von BUSCHKE (Fall 1) über eine fibromatöse Verdickung der Cutis ohne Zerstörung der elastischen Fasern berichtet. WINDHOLZ (Fall 3 und 4) beschreibt in ähnlicher Weise eine die Cutis und oberen Lagen der Subcutis einnehmende Bindegewebshyperplasie ohne Auffälligkeiten bei den elastischen Fasern. SVAB's Fall (5) zeigt nur eine leichte Verdickung des Koriums mit normal erscheinenden kollagenen und elastischen Fasern. SJÖHOLM (Fall 6) findet ein histologisches Bild, das ihn wegen seiner "dicken Massen" von Kollagenfasern an ein zellarmes Keloid erinnert. SEROWY (Fall 7) beobachtet subepithelial eine herdförmige Verfaserung des Bindegewebes mit gröberen kollagenen Faserbündeln und eine kräftigere Entwicklung der elastischen Fasern im Bereich der kollagenisierten Bezirke. MORDANT (Fall 8) berichtet kurz über kleine, im tieferen Korium vorliegende Verdichtungsherde in einer insgesamt fibromatösen Cutis. JANSEN (Fall 9) spricht von einer verbreiterten Cutis mit unregelmäßiger Struktur der Kollagenbündel und einer auf einige Stellen beschränkten Verbreiterung der elastischen Fasern, die sich unregelmäßig zwischen dem Kollagen ausbreiten. SMITH u. WAISMAN (Fall 10 und 11) weisen ebenfalls auf eine Verdickung der Cutis mit Vermehrung der Kollagenbündel hin, finden jedoch im Gegensatz zu den bisher erwähnten Autoren an einigen Stellen Fragmentation und Verdickung der elastischen Fasern und besonders im mittleren Bereich der Cutis einige Herde agglomerierter elastischer Fasern von unregelmäßiger Struktur und "dornigem" Aspekt. CAIRNS (Fall 12 und 13) schildert einen der vorhergehenden Mitteilung identischen Befund; ähnlich sind auch die Beschreibungen von SCHIMPF (Fall 15) und DANIELSEN (Fall 14). Letzterer kann in den mittleren und tieferen Abschnitten des Koriums Hypertrophie und teilweise Verklumpung der elastischen Fasern nachweisen. Ein dicker Elastinmantel umgibt fast alle Kollagenbündel. Hervorgehoben wird besonders die scharfe Begrenzung zwischen pathologischem und normalem Gewebe. RAQUE (Fall 16 bis 18) und SCHORR (Fall 21 und 22) finden pathologische Veränderungen sowohl bei kollagenen als auch elastischen Fasern, wobei sie Fragmentation und Verklumpung der elastischen Fasern erwähnen. GRUPPER (Fall 23) beobachtet eine beträchtliche Vermehrung

verdickter und ungeordnet verlaufender Kollagenfasern. Die elastischen Fasern erscheinen im mittleren und tieferen Korium verdickt und zerstückelt. STEIGLEDER und JUNG stellen schließlich fest, daß metachromatische, verdickte Kollagenfasern verstärkt von einem Alcianblau positiven Material umgeben sind. Die Struktur normaler elastischer Fasern fehlt; sie sind wie ein "Astwerk" zwischen den Kollagenbündeln angeordnet.

Überblickt man die Beobachtungen insgesamt, so wird deutlich, daß die dominierende Gewe bskomponente (Kollagen oder elastische Fasern) von Fall zu Fall außerordentlich wechseln kann. Die große Variationsbreite des histologischen Bildes der D.l.d. kommt dabei besonders in den Fallmitteilungen von RAQUE und SCHORR zum Ausdruck. Diese konnten vollkommen unterschiedliche mikromorphologische Befunde bei Hautveränderungen verschiedener befallener Familienmitglieder, ja sogar Unterschiede bei Hautveränderungen desselben Individuums feststellen. Als ausführlicheres Beispiel seien die Beobachtungen von RAQUE wiedergegeben, der in einem Fall nur geringfügige Veränderungen des Kollagens, in einem anderen sowohl Unordnung als auch eine eindrucksvolle Zunahme der Kollagenbündel in Zahl und Breite wahrnehmen konnte; bei einem Schnitt fehlten die elastischen Fasern im Stratum papillare oder waren nur spärlich repräsentiert, wohingegen sie in einem anderen ein dichtes Netzwerk bildeten; bei einem Kasus zeigten die elastischen Fasern in den tieferen Abschnitten der Cutis ein relativ normales Erscheinungsbild, während bei einem anderen Fragmentation, Verdikkung und Anordnung der elastischen Fasern in verzweigten Aggregationen offenbar wurde.

Wie bereits für das klinische Bild betont, so kann in Fällen starker Frakturierung und Verklumpung der elastischen Fasern auch das histologische Bild der D.l.d. gemeinsame Züge mit dem des Pseudoxanthoma elasticums aufweisen und kann daher zu differentialdiagnostischen Schwierigkeiten führen. Beim P.e. sind die elastischen Fasern jedoch in kurze Bruchstücke zerfallen und liegen oft häufchenartig zwischen den lichtmikroskopisch normalen Kollagenfasern. Als wesentlichster Unterschied zur D.l.d. sind nach PRAKKEN die beim P.e. vorliegenden Kalkablagerungen zu werten, die bisher in keinem der Fälle von D.l.d. beobachtet werden konnten. Daß Verkalkungen bei BG-naevi auftreten können, konnten

MÄUSLE und NÖDL bei einem kleinpapulösen Naevus elasticus zeigen.

Aus den unterschiedlichen Untersuchungsbefunden kann der Schluß gezogen werden, daß bei der D.l.d. keine krankheitsspezifischen histopathologischen Veränderungen beobachtet werden können. Kollagen, elast. Fasern und Grundsubstanz können in wechselndem Ausmaß an den umschriebenen Fehlbildungen des Bindegewebes beteiligt sein. Nach SCHORR sind die histologischen Veränderungen bei D.l.d. insofern unspezifisch, da sie durch ihr wechselvolles Bild die große Variationsbreite des histologischen Bildes von BG-naevi widerspiegeln, und damit die D.l.d. als eine Form von ihnen ausweisen.

Die Frage ist nun von Interesse, ob mit Hilfe der Elektronenmikroskopie ein tieferer Einblick in die Histopathologie der D.l.d. gewonnen werden kann.

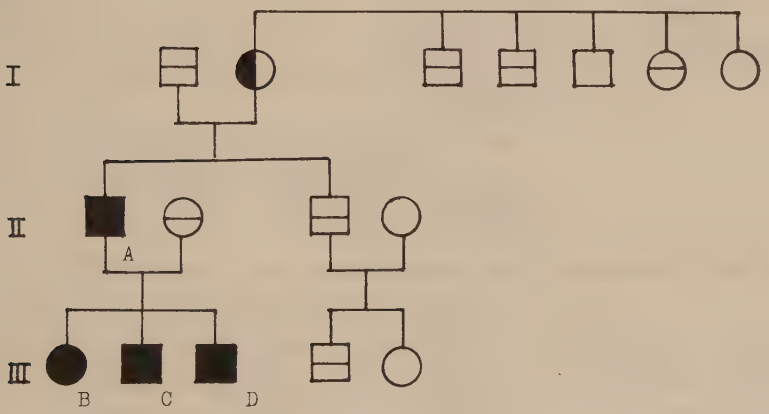
Was die diesbezüglichen Mitteilungen in der Literatur anbetrifft, so sind bisher nur von zwei Autoren submikroskopische Studien bei D.l.d. angestellt worden. So kann DANIELSEN (Fall 14) zeigen, daß einige der elastischen Fasern sowohl vorwiegend in große Bruchstücke, die aus einer amorphen Komponente bestehen, als auch in kleinere granuläre Elemente zerfallen, die möglicherweise die fibrilläre Komponente des elastischen Materials repräsentieren. An einigen Stellen ist Akkumulation des elastischen Materials zu beobachten; an den Kollagenfasern kann er keine Veränderungen feststellen.

GRUPPER (Fall 23 und 24) findet unter einer normalen Epidermis im Stratum papillare und reticulare Zeichen eines geringen Ödems, Frakturierung der Kollagenfasern, aber normale elastische Fasern. In der Tiefe des Koriums zeigt sich eine Durchflechtung junger Kollagenbündel von einem elektronendichten und aufgespaltenen elastischen Gewebe. Die fibrilläre Struktur des elastischen Gewebes ist deutlich sichtbar. Der Autor ist dabei der Ansicht, daß der Anteil der Matrixsubstanz des elastischen Gewebes den Faseranteil bei weitem überwiegt; des weiteren ist die Anzahl der Fibroblasten vermindert, die Kapillaren sind unauffällig und vermehrt von Mastzellen umgeben.

Wie bereits bei den histologischen Befunden deutlich zum Ausdruck kommt, so sind auch die beiden elektronenmikroskopischen Untersuchungsbefunde durch unterschiedliche Aussagen gekennzeichnet. In der Gesamtbetrachtung beider Mitteilungen wird jedoch die bereits geäußerte Vermutung erhärtet, daß Kollagen, elastische Fasern und Grundsubstanz am histopathologischen Geschehen der D.l.d. beteiligt sind.

V. Eigene Kasuistik

Nach Darlegung und Erörterung der Literaturfälle sollen im folgenden die klinischen, histologischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungsergebnisse der eigenen Kasuistik dargestellt und diskutiert werden. Sie beinhaltet vier weitere, familiär gebundene Fälle von B.O.-Syndrom, deren verwandtschaftliche Beziehung anhand eines Stammbaums dargestellt wird.



Buschke-Ollendorff-Syndrom (D.l.d. und O.)

Osteopoikilie (O.)

untersuchte, nicht befallene Personen

nicht erreichbare Personen

Abb. 4: Stammbaum der eigenen Kasuistik

A. Klinische Befunde

Fall A: Eugen M., 40 Jahre - Ambulanz

Familienanamnese:	Mutter - Genoveva M. 68 J. Osteopoikilie Größe: 158 cm, Diabetes mell. Gelenkschmerzen, Lokalisation der O.-Herde: Humerus bds. (Epi- u. Metaphysen), Scapulagelenkpfanne bds., Grundphalanx III. li. Finger, Mittelphalanx III. u. V. Finger re., Ulna (Epiphyse re. distal).
Eigene Anamnese:	Normalgeburt Kinderkrankheiten: Masern, Mumps, Keuchhusten 1954 Lymphdrüsenoperation, seit 12 J. rheumat. Beschwerden, (Extremitäten), Gelenkschmerzen
Jetzige Anamnese:	Hautveränderungen im Sinne der D.l.d. seit ca. 15 J. bekannt
Lokalisation u. Befund der D.l.d.:	1. Lenticuläre, weiß-gelbliche, papulöse, derbe Hautveränderungen i.d. großen Gelenkbeugen (Ellbeugen, Inguinalbereich, Kniebeugen, re. Handgelenk) (s. Abb. 5/6). 2. Grobknotige, weiß-gelbliche, plaqueartig konfluierende Hautveränderungen am re. Oberschenkel, Gesäß li., (s. Abb. 5/6)
Lokalisation der Osteopoikilie:	1.Rippe, Scapula, (Gelenkpfanne, Acromion, Proc.coracoid.) Humerus prox. Epi- u. Metaphysen (s. Abb. 8)

Distale Epi- und Metaphyse v. Radius u. Ulna, Handwurzelknochen. Köpfchen d. Mittelhandknochen, Basis der Phalangen außer IV u. V li. (s. Abb. 10).

Becken: (Acetabulum, Os ischii, Os pubis, Bereich d. Ileosacralfugen, Os ilium li.)
Femur: (Kopf, Hals, Trochanter, prox. Metaphysen) (s. Abb. 9).

Distale Epi- u. Metaphysen v. Tibia u. Fibula, Talus u. Calcaneus, Mittelfußknochen re. I u. IV, li. I, II, III (s. Abb. 11)

Ellenbogen, Knie, Schädel und Wirbelsäule wurden aus Strahlenschutzgründen nicht geröntgt.

Klinische und Laborbefunde:	Herz und Lunge o.B., EKG o.B. Größe: 162 cm Ges. Cholesterin mit 300 mg erhöht, Kalziumausscheidung im 24^{h} Urin im Normbereich, Phosphorausscheidung mit 2200 mg erhöht (normal 1500 mg)
Neurol. Befund:	unauffällig
Psychischer Befund:	Normale Intelligenz, Nervosität.
Ophthalmolog.Befund:	Brillenträger (Hyperopie), kein Anhalt f. angioid streaks
Chromosomenanalyse:	Normaler Chromosomensatz. Strukturell weder an Autosomen- noch an Geschlechtschromosomen (XY) grobe Abweichungen erkennbar. Eine zur genauen Identifizierung der einzelnen Chromosomen durchgeführte

Fluoreszenzfärbung ergab ebenfalls keine Anhaltspunkte für Strukturveränderungen am Chromosomensatz. (Befund Priv. Doz. Dr. Schwinger, Institut f. Gerichtliche Medizin d. Univ. Bonn).

Fall B: Ursula M., 10 Jahre - Ambulanz

Eigene Anamnese: Normalgeburt
Kinderkrankheiten: Masern, Keuchhusten, Mumps, Windpocken
Stomatitis aphthosa
Seit dem 4. Lebensjahr nächtliche Übelkeitszustände mit Erbrechen und kurzzeitiger Bewußtlosigkeit. Mit 6 J. Commotio.

Jetzige Anamnese: Hautveränderungen im Sinne der D.l.d. bestehen nach Aussagen d. Mutter seit d. 3. Lebensmonat.

Lokalisation und Befund der D.l.d.:
1. lenticuläre, weiß-gelbliche, papulöse Hautveränderungen in d. Ellbeugen,
2. grobknotige, erbs- bis bohnengroße, weiß-gelbliche Hautveränderungen am Stamm, betont Rücken (s. Abb. 12/13)
Keloid nach Probeexzision (s. Abb. 13)

Lokalisation der Osteopoikilie: Beide Scapulae (Gelenkpfanne) Humeruskopf re., prox.Humerusschaft li., Grundphalanx re. III, Basis Mittelphalanx IV re., (Finger)

Os ischii re., Femurhals li. u. re., Sacroiliacalfugen bds., (gelenknah) Talus li., Calcaneus li. (s. Abb. 14) Mittelfußknochen I re. distal

Klinische u. Laborbefunde: Herz u. Lunge o.B. EKG: Sinusrhythmus - Indifferenztyp, Größe: 132 cm, Laborwerte: unauffällig

Neurologischer Befund: EEG: gemischter Herdbefund über d. li. Temporoparietalregion.

Psychischer Befund: Normale Intelligenz, starke Nervosität

Ophthalmolog. Befund: Exophorie (Brillenträgerin) kein Anhalt für angioid streaks

Fall C: Bernd M., 9 Jahre - Ambulanz

Eigene Anamnese: Normalgeburt
Kinderkrankheiten: Masern, Keuchhusten, Mumps

Mit 5 Jahren Thrombopenie nach Angina.

Jetzige Anamnese: Hautveränderungen im Sinne der D.l.d. bestehen seit dem 3. Lebensmonat.

Lokalisation und Befund der D.l.d.: Erbs- bis bohnengroße, weiß-gelbliche, derbe Hautveränderungen disseminiert am Stamm, vereinzelte Herde an ob. u. unt. Extremitäten (s. Abb. 15/16)

Grobknotige, plaqueartig konfluierende Hautveränderungen im Lumbalbereich (s. Abb. 17)

Lokalisation der Osteopoikilie:	Metaphyse li. Humerus, li. Scapula, (Gelenkpfanne), Femur (Kopf-Hals) li. u. re., Os ischii li., Os sacrum (s. Abb. 18) Calcaneus, Talus u. Os cuboid re., Calcaneus li. (s. Abb. 19) Mittelfußknochen I u. II bds.
Klinische und Laborbefunde:	Herz u. Lunge: o.B. EKG: Schrittmacherwechsel zwischen Sinus u. AV-Knoten, diffuse Erregungsrückbildungsstörungen (pathologisch) Größe: 118 cm Röntgenuntersuchung re. Handwurzel: Skelettentwicklung verzögert, entspricht der eines 6-jährigen Kindes. Labor: unauffällig
Neurolog. Befund:	unauffällig. EEG: altersentsprechend
Psychischer Befund:	Normale Intelligenz, starke Nervosität
Ophthalmolog. Befund:	Kein Anhalt für angioid streaks.
Chromosomenanalyse:	unauffällig

Fall D: Ralf M., 7 Jahre - Ambulanz

Eigene Anamnese:	Normalgeburt Kinderkrankheiten: Keuchhusten, Windpocken, im 5. Lebensmonat Pneumonie u. mit 6 Jahren

Jetzige Anamnese:	Hautveränderungen im Sinne der D.l.d. bestehen seit d. 3. Lebensmonat
Lokalisation u. Befund der D.l.d.:	Erbsgroße, weiß-gelbliche, derbe Hautveränderungen am Unterbauch; grobknotige, plaqueartig konfluierende, weiß-gelbliche Hautveränderungen im unt. Rückenbereich, Gesäß, Oberschenkelstreckseiten (Lumbalbereich) (s. Abb. 20/21/22).
Lokalisation der Osteopoikilie:	Scapula (Gelenkpfanne) bds., Femur (Kopf-Hals-Trochanter) bds.; Acetabulum bds. (s. Abb. 23) Grundphalanx III re. Finger, li. Talus u. li. Calcaneus, re. Calcaneus u. re. distaler Tibiabereich (s. Abb. 24)
Klinische und Laborbefunde:	Herz u. Lunge: o.B. EKG: geringe diffuse Erregungsrückbildungsstörungen, Laborwerte: unauffällig
Neurolog.Befund:	EEG: Hinweis auf gemischten Herdbefund li.
Psychischer Befund:	Normale Intelligenz, sonst unauffällig
Ophthalmolog. Befund:	Kein Anhalt für angioid streaks.

Auch bei den Fällen B, C und D wurde aus Strahlenschutzgründen auf einen weiteren röntgenologischen Nachweis von möglichen Osteopoikilieherden (Knie, Ellbogen, Wirbelsäule, Schädel) verzichtet.

B. Histologie

Histologische Befunde wurden bei Fall A, B und C erhoben.

Fall A: Histolog.Nr.: 2697/75 - Probeexzision vom Gesäß.

Bei der HE-Färbung findet sich eine großenteils verdünnte Epidermis mit verlängerten Reteleisten, nur stellenweise Akanthose. Das Stratum corneum ist ortho-hyperkeratotisch. Die Basalschicht erscheint normal. Im oberen Korium, besonders im Stratum papillare, zeigt sich ein geringes Ödem mit lymphohistiozytärem perivasalem Infiltrat. Das Endothel der Gefäße ist teilweise leicht angeschwollen. Vom mittleren zum tiefen Korium findet sich zunehmend eine anormale Struktur des Kollagens (s. Abb. 25). Die Kollagenbündel sind größtenteils verdickt, homogenisiert, erscheinen teilweise aufgesplittert und sind besonders im tiefen Korium voneinander getrennt (s. Abb. 26). Im Bereich des veränderten Kollagens zeigen sich zwischen den Kollagenbündeln vereinzelt spindelförmige Zellen. Die Schweißdrüsen werden durch das verdickte Kollagen komprimiert. Im Fettgewebe der Subcutis sind herdförmig ebenfalls Anteile des pathologisch veränderten Kollagens zu beobachten.

Bei der Elastica-Färbung fällt auf, daß die feine Netzstruktur der elastischen Fasern in der Papillarschicht fehlt; darunter erscheinen sie aufgesplittert und zeigen vereinzelte Aggregationen (s. Abb. 27). Im Bereich scharf abgegrenzter Bezirke im tieferen Korium sind die elastischen Fasern verdickt und noch stärker aggregiert (s. Abb. 28).

Bei der Elastica-van Gieson-Färbung wirken die verdickten elastischen Fasern wie ein Astwerk zwischen den verdickten Kollagenbündeln. Einzelne elastische Fasern scheinen dabei in den Kollagenbündeln zu liegen.

Die Alcianblau-Färbung läßt feinfleckiges, alcianblau-positives Material am Rand der Kollagenbündel erkennen.

Bei der Toluidinblau-Färbung kann man außer vereinzelten Mastzellen die Ablagerung einer metachromatischen Substanz zwischen

den Kollagenbündeln beobachten.

Weitere Spezialfärbungen (van Gieson, Mallory, Gomori) können außer den bereits beschriebenen keine anderweitigen pathologischen Veränderungen aufdecken.

Die von Kossa-Färbung schließlich läßt keine Kalkablagerungen erkennen.

Fall B: Histolog.Nr.: 2563/75 - Probeexzision vom Rücken

Bei der HE-Färbung fällt eine leichte Akanthose der Epidermis mit Ortho-Hyperkeratose des Stratum corneums auf. In der Papillarschicht finden sich geringe lympho-histiozytäre perivasale Infiltrate. Die Kollagenfasern sind verdickt, homogenisiert und zeigen im Bereich des gesamten Koriums eine anormale Struktur. Die Kollagenbündel sind auseinandergedrängt, einzelne verlaufen epidermiswärts (s. Abb. 29). Zwischen den Kollagenbündeln finden sich vereinzelt spindelförmige Zellen.

Die Elastica-Färbung läßt im oberen Korium einen dichten Bezirk verdickter, aggregierter und teilweise oberflächen-parallel ausgerichteter elastischer Fasern erkennen. Im mittleren und tiefen Korium sind die elastischen Fasern spärlicher dargestellt, aber stärker aggregiert, verklumpt, in Bruchstücke von wechselnder Länge und knorrig verästelte Gebilde zerfallen. In größeren Bezirken fehlen sie vollkommen (s. Abb. 30).

Die Toluidinblaufärbung läßt eine sich zwischen den Kollagenbündeln befindende metachromatische Substanz und vereinzelte Mastzellen sichtbar werden.

Die von Kossa-Färbung zeigt keine Verkalkungen.

Fall C: Histolog.Nr.: 2698/75 - Probeexzision vom Gesäß

Bei der HE-Färbung findet sich bis auf eine stellenweise zu beobachtende Akanthose eine unauffällige Epidermis. Die verdickten und homogenisiert erscheinenden Kollagenfasern sind im Bereich des gesamten Koriums unregelmäßig angeordnet, wobei wiederum auffällt, daß einige stark verdickte Bündel betont in Richtung

Epidermis ausgerichtet sind. Zur Tiefe hin breitet sich das Kollagen bis in die Subcutis aus, deren Fettgewebe zu schmalen Septen komprimiert wird. Vereinzelte spindelförmige Zellen liegen zwischen den Kollagenfasern (s. Abb. 31).

Die Elastica-Färbung zeigt bis auf einen schmalen Streifen im oberen Korium eine zur Tiefe zunehmende Verdickung und Aggregation der elastischen Fasern im gesamten Korium; des weiteren erscheinen sie an einigen Stellen verklumpt, an anderen in unterschiedlich große Bruchstücke zerfallen (s. Abb. 32).

Bei der Toluidinblau-Färbung fällt wie bei Fall A und B die Ablagerung einer metachromatischen Substanz zwischen den Kollagenbündeln auf.

Bei der von Kossa-Färbung können keine Verkalkungen nachgewiesen werden.

C. Elektronenmikroskopie

1. Material und Methodik

Elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden zwei Fälle zugeführt (Fall A und Fall C). Biopsien von beiden wurden in Collidin gepuffertem (pH 7,2) Osmiumtetroxid (OsO_4) in kleinen Blöcken fixiert und in Epon eingebettet. Die Schnitte wurden mit Uranylacetat und Reynoldsscher Lösung doppelt nachkontrastiert und dann im EM 9S-2 der Firma Zeiss durchgesehen.

2. Elektronenmikroskopische Befunde

Fall A:

Das obere Korium zeigt ein fast normales Gewebsbild. Im tieferen Korium finden sich nur wenige Zellelemente. Vereinzelte Fibroblasten liegen zwischen etwas unregelmäßig angeordneten Kollagenbündeln und elastischen Fasern. Man kann in den Schnitten nur schwer erkennen, daß die elastischen Fasern und Kollagenbündel

mit den Fibroblasten in direkter Verbindung stehen. Stellenweise haben die elastischen Fasern jedoch engen Kontakt mit dem Cytoplasma der Fibroblasten. Im Cytoplasma der Fibroblasten kann man gebündelt wirkende intracytoplasmatische Mikrofibrillen und gut entwickeltes, rauhes endoplasmatisches Retikulum erkennen.

Die elastischen Fasern zeigen mehr oder weniger elektronendichte Struktur; sie sind nicht wie normalerweise schlank, sondern sind von unterschiedlicher Gestalt, erscheinen frakturiert, schollenartig und verklumpt (s. Abb. 33). Die Skelettfasern sind nur an wenigen Stellen auszumachen; sie verlaufen unregelmäßig. Ihre Struktur zeigt feingranuläres Material. In der Peripherie der Fasern findet sich in geringem Ausmaß sowohl elektronendichtes als auch mikrofilamentöses, ca. 120 - 150 Å breites Material. Die elastischen Fasern zeigen Loch- oder Spaltbildungen, in denen sich Material unterschiedlicher Form (rund, oval oder polygonal), Größe (bis max. 0,5 µ) und Elektronendichte beobachten läßt, das man als Verkalkungen ansehen kann. Mikrofilamentöses Material ist im Bereich der Löcher und Spalten nur in geringem Ausmaß vorhanden (s. Abb. 34/36/37). Die benachbarten Kollagenbündel sind ungleichmäßig; sie zeigen im Querschnitt verschiedene Durchmesser von 330 - 700 Å. Stellenweise sind einige Fasern sehr elektronendicht und haben eine korbblütenartige Gestalt, die durch feingranulofilamentöse Anlagerungen bedingt ist (s. Abb. 35). Im Längsschnitt können diese Veränderungen nicht beobachtet werden.

Pathologische Veränderungen der elastischen Fasern finden sich auch an den Gefäßen, besonders im Bereich der Lamina interna einiger Arteriolen; sie zeigen starke Elektronendichte, sind schollenartig und stellenweise retikulär angeordnet. Die Endothelzellen, deren umschließende Basalmembran man an einigen Stellen nicht erkennen kann, erscheinen degeneriert (s. Abb. 38).

Fall C:

Im oberen Korium sind die Kollagenbündel leicht vermehrt und zeigen eine regelmäßige Querstreifung der Fibrillen; daneben finden sich veränderte elastische Fasern. Die Fibroblasten, in deren Nähe

stellenweise elektronendichtes, mikrofilamentöses, ca. 100 - 150 Å breites Material erkennbar ist, sind nicht vermehrt. Die elastischen Fasern sind mäßig elektronendicht und schollenartig strukturiert; ihre Innenstruktur ist meist homogen oder feingranulomatös und läßt die Skelettfasern nicht sichtbar werden (s. Abb. 39). Zwischen den schollenartigen elastischen Fasern findet sich wie bei Fall A ein unterschiedlich elektronendichtes Material von runder, ovaler oder polygonaler Gestalt (s. Abb. 40). Stellenweise zeigt sich jedoch nicht nur am Rand, sondern auch im Zentrum der Loch- und Spaltbildungen in den elastischen Fasern mikrofilamentöses Material; es ist dabei unregelmäßig angeordnet, teilweise netzförmig oder verklumpt und von starker Elektronendichte (s. Abb. 41).

Des weiteren erkennt man amorphes, wenig elektronendichtes Material zwischen elastischen Fasern und Kollagenbündeln.

VI. Diskussion der eigenen Kasuistik und vergleichende Betrachtung mit den Literaturfällen

Die eigene Kasuistik bereichert die kleine Zahl der bisher in der Literatur mitgeteilten Fälle (25) von B.O.-Syndrom um vier weitere Fälle dieser seltenen osteo-dermalen Erkrankung. Der Familienstammbaum (s. Abb. 4) zeigt die Vererbung des Syndroms von einer heute 68-jährigen, mit O. behafteten, an Diabetes und Gelenkschmerzen leidenden Frau auf einen ihrer beiden Söhne (Fall A), der die Erkrankung wiederum an alle seine Kinder (Fall B, C, D) vererbte. Die Möglichkeit, die Konstitutionsanomalie über drei Generationen verfolgen zu können, unterstreicht dabei eindrucksvoll die bereits von BUSCH u. MELNICK betonte Auffassung eines dominanten Erbganges, wobei sowohl eine männliche als auch eine weibliche Übertragung der Erbanlage möglich ist. Wenn auch bei der eigenen Kasuistik (3 : 1), ähnlich wie bei den Literaturfällen (16 : 9) ein Überwiegen im Befall des männlichen Geschlechts vorliegt, so lassen gegenteilige Mitteilungen über Studien bei Osteopoikilie-Familien (BUSCH, BERLIN) vermuten, daß beide Geschlechter in gleichem Ausmaß betroffen sein können.

Was den Manifestationszeitpunkt der D.l.d. bei den eigenen Fällen anbetrifft, so wurden die ersten Hautveränderungen bei allen drei Kindern (Fall B, C, D) im 3. Lebensmonat bemerkt.

Die Angaben des Vaters (Fall A), die ersten Veränderungen erst mit ca. 25 Jahren festgestellt zu haben, sind insofern als unsicher zu werten, da sich bei der Untersuchung herausstellte, daß ihm nur grobknotige Herde aufgefallen, lenticuläre Veränderungen aber bisher von ihm unerkannt geblieben waren. Die Tatsache, daß die oft diskreten Veränderungen häufig übersehen werden, zeigt die Problematik einer exakten Bestimmung des Manifestationszeitpunktes der D.l.d. auf; dieser dürfte nach der eigenen Kasuistik und den überwiegenden Literaturmitteilungen in frühester Kindheit liegen. Betrachtet man das klinische Bild der eigenen Fälle unter dem Gesichtspunkt der bereits bei den Literaturfällen vorgenommenen Einteilung der D.l.d. in eine lenticuläre annähernd symmetrische und eine grobknotige asymmetrische Form, so fällt auf, daß sich bei keinem Fall die D.l.d. in der von BUSCHKE beschriebenen klassischen Form nachweisen läßt. Bei den Fällen A

und B finden sich lenticuläre symmetrische und grobknotig asymmetrische Form kombiniert. Die lenticulären, teilweise auch nur stecknadelkopfgroßen Veränderungen zeigen sich dabei betont in den Gelenkbeugen (Ellbeugen, Inguinalbereich, Kniebeugen bei Fall A und Ellbeugen bei Fall B), die grobknotigen Herde am Stamm und an den anderen Abschnitten der Extremitäten. Die Fälle C und D lassen die grobknotige asymmetrische Form erkennen, wobei die Veränderungen im Lumbodorsalbereich zu plaqueartigen Herden konfluieren. Gesicht, Halsbereich, Hände und Füße sind auch bei den eigenen Fällen nicht betroffen.

Die eigene Kasuistik zeigt, daß wegen der möglichen Kombination eine scharfe Trennung beider Formen nicht immer durchführbar ist; dies macht wiederum deutlich, wie vielgestaltig das klinische Bild der D.l.d. sein kann; es kann in ihm die große Mannigfaltigkeit des Erscheinungsbilden von BG-naevi zum Ausdruck kommen.

Die Lokalisation der D.l.d. zeigt bei den eigenen Fällen folgende Prädilektionsstellen:

	Fälle
Rücken	: 3
Oberarme	: 2
Ellbeugen	: 2
Handgelenk (Beugeseite)	: 1
Oberbauch	: 2
Unterbauch	: 1
Gesäß	: 4
Inguinalbereich	: 1
Oberschenkel	: 4
Kniebeugen	: 1
Unterschenkel	: 1

In der Übersicht kommt zum Ausdruck - wie auch bei den Literaturfällen festgestellt -, daß die Hautveränderungen der D.l.d. vorwiegend im Lumbosacralbereich (Gesäß viermal, Oberschenkel viermal) lokalisiert sind. Es folgen der Rückenbereich (dreimal), Oberbauch und Ellbeugen.

Wie bereits von DANIELSEN betont, kann das klinische Bild der D.l.d. bei alleinigem Befall der großen Gelenkbeugen Ähnlichkeiten mit dem Pseudoxanthoma elasticum aufweisen. Eine Differenzierung der beiden prognostisch unterschiedlichen Krankheitsbilder dürfte dabei für den Patienten von großer Wichtigkeit sein; diesbezügliche differentialdiagnostische Überlegungen hätten bei der eigenen Kasuistik nur bei Fall A aufkommen können. Das Nichtbefallensein der seitlichen Halspartien und Axillen, das gleichzeitige Vorliegen grobknotiger Hautveränderungen, fehlende Mundschleimhautveränderungen und der unauffällige Netzhautbefund (kein Anhalt für angioid streaks) ließen jedoch von der Diagnose P.e. Abstand nehmen.

Der Röntgenbefund des Skeletts läßt bei dem Vater (Fall A) und bei zwei Kindern (Fall C und D) die gemischte Form der O., bei einem Kind (Fall B) und der Großmutter die fleckige Form der O. erkennen. Alle Fälle zeigen die Lokalisation der Knochenverdichtungen an ihren typischen Prädilektionsstellen (s. Abb. 1). Es imponiert jedoch beim Vergleich der Röntgenbefunde des Vaters mit denen der Kinder ein ausgeprägter Unterschied in Zahl, Größe und Schattendichte der Knochenveränderungen zugunsten des Vaters. Diese Feststellung unterstreicht die von GRILLI geäußerte Auffassung, daß sich die O.-Herde bis zum Ende des Wachstumsalters entwickeln. Die relativ kleine Anzahl der Knochenverdichtungen bei der Großmutter kann in diesem Zusammenhang ebenfalls die Ansicht von SCHMORL bestätigen, daß mit zunehmender Knochenatrophie eine Intensitätsabnahme der O. zu verzeichnen ist.

Was die klinische Symptomatik des B.O.-Syndroms anbetrifft, so können eine Reihe der bei den Literaturfällen beobachteten Symptome auch bei den eigenen Fällen vermerkt werden. Diese Tatsache erhärtet die Annahme einer engen Verknüpfung dieser Symptome mit dem B.O.-Syndrom. Angaben gehäufter rheumatischer Beschwerden und Gelenkschmerzen sowohl bei Fall A, als auch bei der mit O. behafteten Mutter des Patienten legen die bereits von WINDHOLZ u. SEROWY geäußerte Vermutung nahe, daß die O. für diese Schmerzzustände verantwortlich gemacht werden kann.

Eine neurologische Symptomatik, die sich in nächtlichen Übelkeitszuständen mit Erbrechen und kurzzeitigem Bewußtseinsverlust

äußert (path. EEG), ist bei Fall B zu beobachten. ERBSEN konnte bei einem O.-Patienten ebenfalls neurologische Störungen in Form von Nystagmus, Intentionstremor, Ataxie und fehlender Bauchdeckenreflexe feststellen.

Eine Erklärung dieser Symptomatik könnte im Auftreten von - der Natur der Haut- und Knochenveränderungen - gleichartigen Veränderungen in den Hirnhäuten zu suchen sein, die entwicklungsgeschichtlich mesenchymaler Herkunft sind. Diese Annahme wird durch TOURAINE gestützt, der in seiner Monographie über hereditäre Polyfibromatosen den Befall der Meningen erwähnt. Es sei in diesem Zusammenhang angemerkt, daß auch bei Fall D ein pathologisches EEG vorliegt. Insgesamt zeigt sich bei allen Fällen eine ausgeprägte Nervosität.

Als ein weiteres, häufig mitgeteiltes Symptom fällt ein mit dem B.O.-Syndrom kombinierter Kleinwuchs auf. Eine Übersicht über die Körpergröße der eigenen Patienten gibt folgende Tabelle:

	Alter	Größe	Normaler Mittelwert
Großmutter	68 J.	158 cm	
Fall A	40 J.	162 cm	
Fall B	10 J.	132 cm	140 cm (- 8 cm)
Fall C	9 J.	118 cm	135 cm (- 17 cm)
Fall D	7,5 J.	120 cm	124 cm (- 4 cm)

Bei der Überprüfung der eigenen Fälle im Hinblick auf ihre Körpergröße, kann zwar nicht der in der Literatur von einigen Autoren beobachtete extreme Kleinwuchs festgestellt werden, aber das Ergebnis läßt erkennen, daß die Körpergröße deutlich unter dem Durchschnitt liegt. Eine SCHORR bei seinen Fällen aufgefallene und ursächlich für den Kleinwuchs angenommene frühe Pubertät ist bei den eigenen Patienten nicht zu vermerken. Fall A und seine Mutter geben anamnestisch einen normalen Pubertätsbeginn an und auch die Kinder, das älteste ein 10-jähriges Mädchen, zeigen noch keine Pubertätszeichen. Auch die bei Fall C im Röntgenbild der Handwurzel diagnostizierte verzögerte Knochenreifung läßt pathogenetisch keinen Rückschluß auf das Phänomen des Kleinwuchses zu.

Eine im Rahmen der Ätiologie des B.O.-Syndroms diskutierte mögliche Mineralstoffwechselstörung (Ca-P) kann durch die Feststellung einer erhöhten Phosphorausscheidung bei Fall A nicht erhärtet werden, da die Fälle, B, C und D normale Werte für Kalzium und Phosphor aufweisen und damit die Ergebnisse von BUSCH bestätigen.

Hervorgehoben sei weiterhin das Vorliegen eines Diabetes mellitus bei der Mutter von Fall A, ein Faktum, das von BERLIN besonders betont wurde und dessen möglicher genetischer Zusammenhang mit der O. bereits diskutiert wurde.

Debilität, psychische Abnormitäten oder eine gravierende Intelligenzminderung und Mißbildungen können bei den eigenen Fällen nicht festgestellt werden; ebenso können keine weiteren Hauterkrankungen oder -veränderungen, bis auf eine Neigung zur Keloidbildung bei Fall B, beobachtet werden (s. Abb. 13).

Chromosomenanalysen bei Fall A und C, die zur Aufhellung der Ätiologie des B.O.-Syndroms beitragen sollten, zeigen keine Veränderungen (s. S. 41), so daß die Ursache in einem pathologischen Gen vermutet werden muß.

In einer abschließenden Gesamtbeurteilung der klinischen Symptomatik von Literaturfällen und eigener Kasuistik kann festgestellt werden, daß es sich beim B.O.-Syndrom keineswegs um eine harmlose Erkrankung handelt, für die Haut- und Knochenveränderungen allein sprechen könnten. Die Koinzidenz mit Kleinwuchs, neurologischen Störungen, neuralgischen und arthralgischen Beschwerden, Diabetes mellitus, psychischen Abnormitäten und Mißbildungen weist das B.O.-Syndrom als eine von Fall zu Fall unterschiedlich gravierende Erkrankung aus.

Die eigenen histologischen Untersuchungsergebnisse lassen ebenso wie die jüngsten Mitteilungen in der Literatur (STEIGLEDER u. JUNG) pathologische Veränderungen an allen drei Komponenten des Bindegewebes erkennen.Alle Fälle zeigen eine anormale Struktur des Kollagens, wobei in allen Bereichen des Koriums vereinzelte, besonders stark verdickte und homogenisierte Kollagenbündel auffallen. Die Verteilung der elastischen Fasern zeigt ein unterschiedliches Bild. Während bei Fall A die Hauptveränderungen in

scharf abgegrenzten Bezirken des tiefen Koriums zu finden sind, läßt sich bei Fall B und C eine Verteilung der pathologischen elastischen Fasern im gesamten Korium erkennen; wobei wiederum bei Fall B ein besonders verdichteter Bezirk im oberen Korium imponiert. Insgesamt kann eine Zunahme von Aggregation und Verklumpung der elastischen Fasern zum tiefen Korium hin beobachtet werden.

Die Unterschiede in den histologischen Bildern dürften dabei in erster Linie als Ausdruck einer durch eine Funktionsstörung der Fibroblasten bedingten, ungeordneten Ablagerung sowohl einer pathologischen Grundsubstanz als auch einer pathologischen Matrixsubstanz des elastischen Gewebes zu werten sein. Einen Hinweis auf diese pathologische Grundsubstanz gibt die bei der Toluidinblau-Färbung zwischen den Kollagenbündeln festgestellte metachromatische Substanz, die für ein vermehrtes Auftreten von Mucopolysacchariden spricht. Bei allen Fällen fällt eine Zellarmut auf, Entzündungszeichen und Verkalkungen können nicht bemerkt werden.

Die eigenen elektronenmikroskopischen Befunde zeigen ebenfalls pathologische Veränderungen an Kollagen- und elastischen Fasern. Es wird dabei deutlich, daß die elastischen Fasern im Vordergrund des pathologischen Geschehens stehen. Im Gegensatz zu den histologischen Befunden und den bisher mitgeteilten elektronenmikroskopischen Ergebnissen (DANIELSEN, GRUPPER) lassen die eigenen submikroskopischen Untersuchungen darüber hinaus Verkalkungen der elastischen Fasern sichtbar werden.

Zum besseren Verständnis der Histopathogenese der D.l.d. seien einige grundlegende Ausführungen zur Morphogenese der elastischen Fasern vorausgeschickt.

RAQUE betont die enge Wechselbeziehung zwischen Kollagen und elastischem Gewebe, indem er hervorhebt, daß letzteres nicht in Abwesenheit von Kollagen vorgefunden werden kann, und daß seinem Auftreten im Foetalleben oder bei der Wundheilung die Bildung von Kollagen vorangeht. HALL unterstreicht ebenfalls diese Beziehung und kommt anhand seiner elektronenmikroskopischen und biochemischen Untersuchungen zu der Auffassung, daß der Fibroblast in der Lage ist, durch selektive Synthese unter Verwendung

ähnlicher Eiweiß- und Polysaccharidvorstufen sowohl Kollagen als auch Elastin zu bilden. Auch HASHIMOTO sieht keinen morphologischen Unterschied zwischen einem Kollagen oder einem elastisches Gewebe bildenden Fibroblasten. Er kann auf Grund seiner elektronenmikroskopischen Untersuchungen sogar deutlich nachweisen, daß der Fibroblast Filamente beider Gewebe (Tropocollagen und Protofilamente) gleichzeitig herstellen kann. Eine Differenzierung beider Faserarten gelingt erst nach Ablagerung einer elektronendichten Matrix-Substanz an den Protofilamenten, die nicht beim Kollagen gefunden wird.

Die Elastogenese zeigt nach HASHIMOTO folgenden Ablauf:

1. Präzipitation sehr dünner Protofilamente im Extrazellularraum.
2. Aggregation und Wachstum einzelner Protofilamente.
3. Ablagerung von dichter amorpher oder geringfügig granulierter Matrix-Substanz zwischen oder auf den Filamenten.
4. Aggregation der Filamente zu Skelettfibrillen, die wiederum von einer dichten granulären Substanz umgeben werden.
5. Vereinigung von Skelettfibrillen zur reifen elastischen Faser.

Unterstellt man eine doppelte Funktion des Fibroblasten, sowohl Filamentogenese als auch Bildung von Grundsubstanz und der dichten Matrix- und granulären Substanz des elastischen Gewebes, so ist es leicht verständlich, daß eine Veränderung im Fibroblasten oder eine Störung der seine Funktion kontrollierenden Faktoren zu einem pathologischen Gewebsbild führen muß. Eine derartige, genetisch bedingte Funktionsstörung umschriebener Fibroblastengruppen muß auch für die D.l.d. angenommen werden. Sie dürfte ihren Ausdruck vor allem in der Produktion einer minderwertigen Grundsubstanz finden. Über die Menge und Beschaffenheit der Grundsubstanz läßt sich allerdings von elektronenmikroskopischer Seite keine Aussage treffen (GIESEKING). Bei den eigenen Befunden findet sich jedoch vermehrt ein feingranulofilamentöses Material von starker Elektronendichte, die auf einen kalzifizierungsvorgang hindeutet. Dieses f.g.f.m. Material - wahrscheinlich

proelastotisches Material - führt zur Bildung abnormer elastischer Fasern, die wegen der durch die Verkalkungen bedingten erhöhten Rigidität scholligen Zerfall und Frakturierungen zeigen. Die Frage nach dem Mechanismus, der zur Verkalkung führt, ist dabei bisher nicht vollkommen gelöst. BRAUN-FALCO sieht die Kalkablagerungen in der Freisetzung schwefelhaltiger saurer Mucopolysaccharide der amorphen Matrix der elastischen Fasern. YU u. BLUMENTHAL nehmen eine Verbindung C-terminaler Gruppen von Aminosäuren des Fasereiweißes Elastin mit Mucopolysacchariden und anorganischen Ionen (Ca, P) an, die zur Bildung eines unlöslichen Apatits führt. Kristallisationsort für die Kalzifikation ist nach PIERARD u. KINT das proelastotische Material.

Auch die Kollagenfasern zeigen degenerative Veränderungen. Während sie im Längsschnitt normal erscheinen, erkennt man im Querschnitt der Kollagenfasern verschieden große Durchmesser und Anlagerungen eines elektronendichten f.g.f.m. Materials, die den Kollagenfasern eine "korblütenähnliche" Gestalt verleihen. Gleichartige Strukturen können SAITO u. KLINGMÜLLER an den Kollagenfasern beim Pseudoxanthoma elasticum feststellen. Die Frage, ob es sich dabei um primäre Veränderungen der Kollagenfasern oder um ein sekundäres Phänomen handelt, dürfte noch nicht endgültig gelöst sein.

DANIELSEN betrachtet diese durch ein "thready material" bedingten Strukturen als sekundäre Erscheinung; später führt er aus, daß Kalzifikationen schlecht gebildeter Kollagenfasern durch das "thready material", das um abnorme Kollagenfasern liegt, angeregt werden. Aufschlußreich sind in diesem Zusammenhang die Befunde von SAITO u. KLINGMÜLLER, die beim P.e. diese korbblütenartigen Veränderungen der Kollagenfasern nur in solchen Bereichen finden können, in denen proelastotisches Material gehäuft vorkommt. Die Autoren neigen dazu, die beschriebenen Kollagenveränderungen als sekundäres Phänomen aufzufassen.

Eine Fibrolyse der Kollagenfasern mit Aufsplitterung der Elementarfibrillen in Protofibrillen wie auch eine durch das vermehrte Auftreten von Fibroblasten gekennzeichnete, gesteigerte Reparationstendenz, - von MÄUSLE u. NÖDL bei einem Naevus elasticus beobachtet -, kann bei den eigenen Befunden nicht festgestellt werden.

Abschließend erscheint die Frage von Interesse, ob sich die D.l.d., eine Variante des BG-naevus, von anderen Dystrophien der Elastika, wie dem Pseudoxanthoma elasticum und der senil-aktinischen Elastose unterscheiden läßt. Trotz gewisser Ähnlichkeiten zu obengenannten Erkrankungen kann man die D.l.d. ultrastrukturell als eigenständiges Krankheitsbild gegenüber diesen abgrenzen. Die Verkalkung der elastischen Fasern und die korbblütenartige Degeneration der Kollagenfasern sind bei P.e. und D.l.d. sehr ähnlich. Im Gegensatz zur D.l.d. findet sich jedoch beim P.e. zusätzlich eine drahtseilartige Verdrillung der Kollagenfasern (DANIELSEN) und eine Vermehrung der Fibroblasten (HASHIMOTO). Die senil-aktinische Elastose unterscheidet sich von der D.l.d. durch eine Fibroylse der Kollagenfasern sowie reichlich unregelmäßig verlaufende, ungebänderte Einzelfibrillen (KRETZBERG u. KLINGMÜLLER). Darüber hinaus fehlen bei der senil-aktinischen Elastose die auffallenden Verkalkungen der elastischen Fasern, wie wir sie bei der D.l.d. finden.

VII. Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befaßt sich mit einem seltenen, 1928 von BUSCHKE und OLLENDORFF erstmals beschriebenen osteo-dermalen Syndrom, das durch die Kombination von Osteopoikilie und Dermatofibrosis lenticularis disseminata gekennzeichnet ist. Bei dem Syndrom handelt es sich um eine genetisch bedingte, mesenchymale Erkrankung, die durch Pleiotropie, autosomal-dominante Vererbung und hohe Penetranz, was die O. anbetrifft, charakterisiert ist.

Nach einer historischen Übersicht und einer Darstellung des Krankheitsbildes beider Hauptkomponenten (O. und D.l.d.) wird herausgestellt, daß es sich bei der D.l.d. um eine Variante der Bindegewebsnaevi handelt, die zum besseren Verständnis im Rahmen dieser Arbeit erörtert und klassifiziert werden.

Anhand von 25 bisher in der Literatur ausführlich beschriebenen Fällen von B.O.-Syndrom und der eigenen Kasuistik, die die Literaturfälle um vier weitere, familiär gebundene Fälle bereichert, wird das Syndrom auf klinischer, histologischer und elektronenmikroskopischer Ebene beschrieben und diskutiert.

Vom klinischen Gesichtspunkt aus wird deutlich, daß es sich beim B.O-Syndrom keineswegs um ein harmloses Krankheitsbild handelt, für das Haut- und Knochenveränderungen allein sprechen könnten. Die mögliche Koinzidenz mit Kleinwuchs, neurologischen Störungen, neuralgischen und arthralgischen Beschwerden, Diabetes mellitus, psychischen Abnormitäten und Mißbildungen weist das B.O.-Syndrom als eine von Fall zu Fall unterschiedlich gravierende Erkrankung aus.

Die histologischen Befunde der D.l.d. zeigen - wie für Bindegewebsnaevi kennzeichnend - sowohl bei den Literatur- als auch bei den eigenen Fällen unterschiedliche Bilder, wobei kollagen, elastische Fasern und Grundsubstanz in wechselndem Ausmaß an den umschriebenen Fehlbildungen des Bindegewebes beteiligt sind.

Die eigenen elektronenmikroskopischen Untersuchungen zeigen ebenfalls pathologische Veränderungen an Kollagen und elastischen Fasern. Die Kollagenfasern lassen eine korbblütenartige Degeneration erkennen. Es wird jedoch deutlich, daß die elastischen

Fasern im Vordergrund des pathologischen Geschehens stehen; denn im Gegensatz zu den bisher mitgeteilten Literaturergebnissen werden ausgeprägte Verkalkungen gefunden, als deren Folge Frakturierungen und scholliger Zerfall der elastischen Fasern zu beobachten sind.

Histopathogenetisch kann für das pathologische Gewebsbild der D.l.d. eine genetisch bedingte Funktionsstörung umschriebener Fibroblastengruppen angenommen werden, die zur Bildung einer minderwertigen Grundsubstanz führt.

VIII. Bildanhang

Abb. 5/6: Fall A,
40-jähriger Mann

Lokalisation der D.l.d. in der Übersicht

Lenticuläre Veränderungen in den großen Gelenkbeugen, grobknotige am Gesäß li. und rechten Oberschenkel

Abb. 7: Fall A

Detailfoto der rechten Ellbeuge
Stecknadelkopf- bis linsengroße, weiß-gelbliche, derbe papulöse Effloreszenzen ( ).

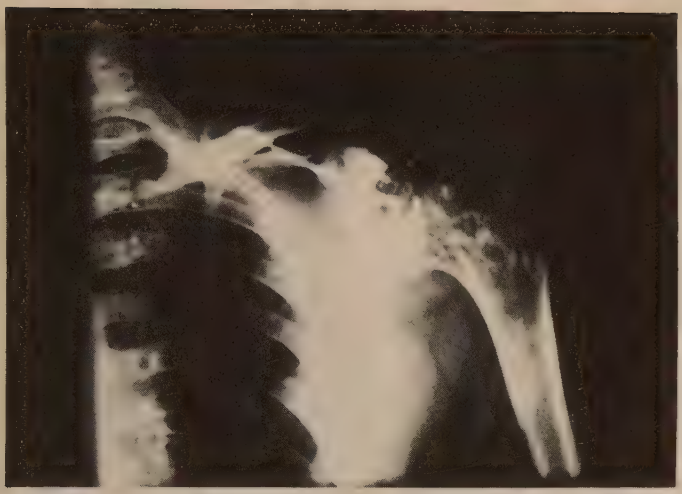


Abb. 8: Fall A

Fleckige O.-Herde in 1. Rippe, Skapula und Humerus (Epi- und Metaphyse)

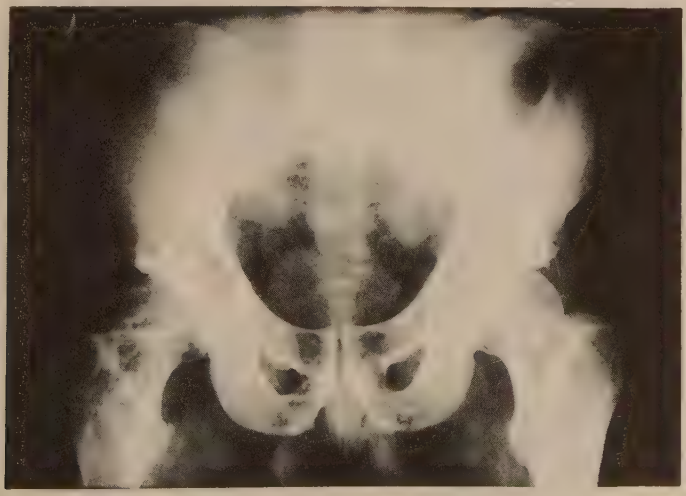


Abb. 9: Fall A

Fleckige O.-Herde im Becken, fleckige und streifige O.-Herde im Femur (Kopf, Hals, Trochanter)

Abb. 10: Fall A
Fleckige O.-Herde in den distalen Epi- und Metaphysen von Radius und Ulna, Handwurzelknochen, Köpfchen des Mittelhandknochens und Basis der Phalangen

Abb. 11: Fall A
Fleckige O.-Herde in den distalen Epi- und Metaphysen von Tibia und Fibula, Fußwurzelknochen (Bes. Talus, Calcaneus, os cuboid.), Metatarsalia und Phalangen

Abb. 12/13: Fall B - 10-jähriges Mädchen

Lokalisation der D.l.d. in der Übersicht

Lenticuläre Veränderungen in den Ellbeugen, sonst grobknotige disseminierte Herde.

Keloid nach Probeexzision (↓)

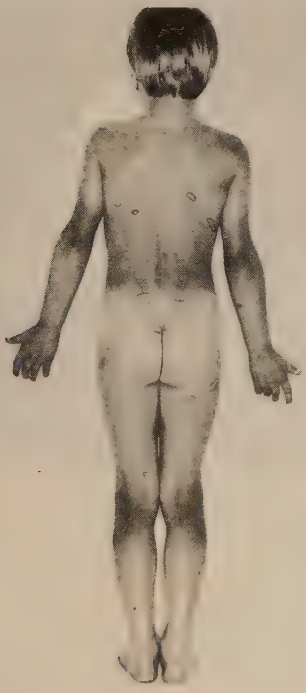
Abb. 14: Fall B

Fleckige O.-Herde in Talus und Calcaneus

Abb. 15/16: Fall C - 9-jähriger Junge

Lokalisation der D.l.d. in der Übersicht

Grobknotige disseminierte Veränderungen



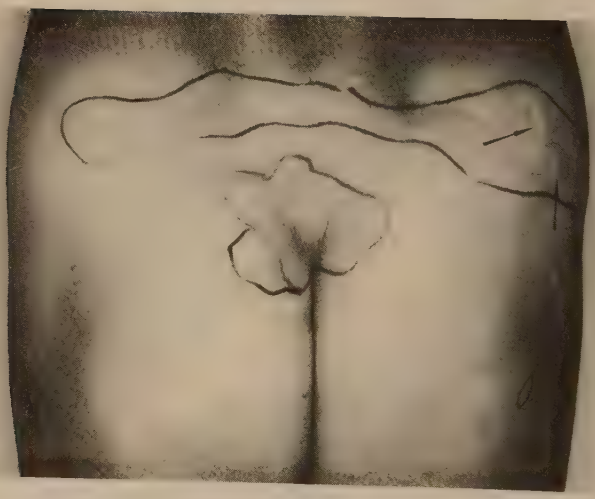


Abb. 17: Fall C

Grobknotige, plaqueartig konfluierende Herde im Lumbodorsalbereich ( )

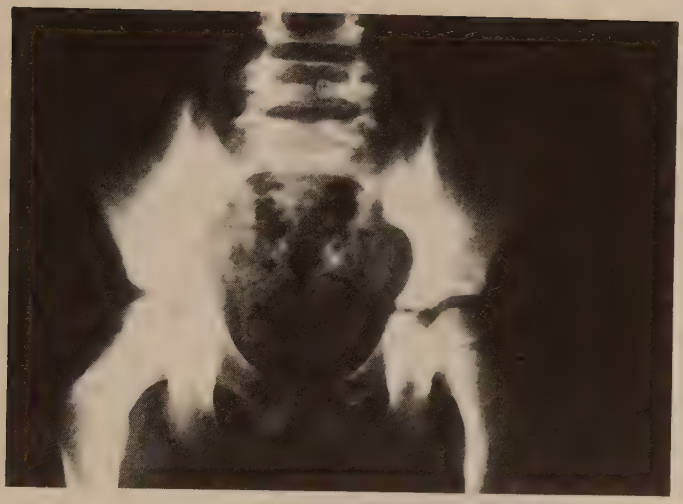


Abb. 18: Fall C

Fleckige O.-Herde in Becken und Femur (Kopf, Hals)

Abb. 19: Fall C

Fleckige O.-Herde im Calcaneus

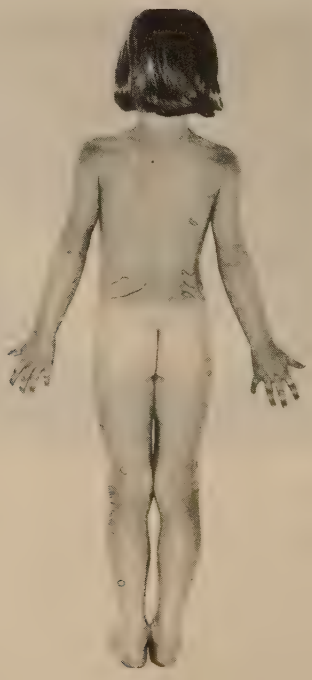


Abb. 20/21: Fall D - 7-jähriger Junge

Lokalisation der D.l.d. in der Übersicht

Grobknotige disseminierte Veränderungen

Abb. 22: Fall D

Grobknotige, plaqueartig konfluierende Veränderungen im Lumbodorsalbereich

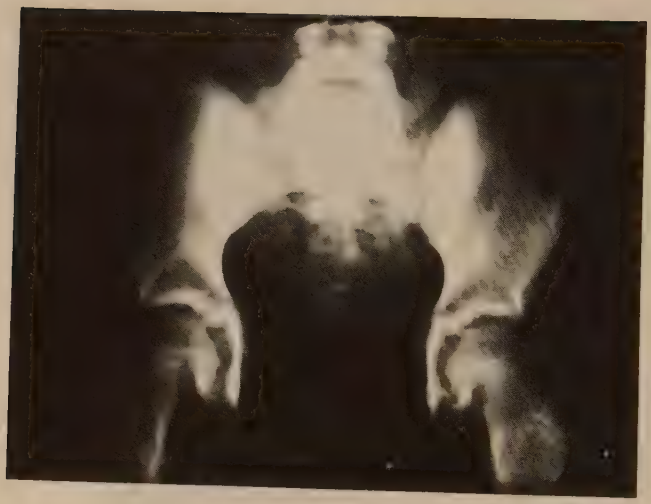


Abb. 23: Fall D

Fleckige O.-Herde in Becken und Femur (Kopf, Hals)

Abb. 24: Fall D

Fleckige O.-Herde im rechten Calcaneus und distalen Tibiabereich

Abb. 25: Fall A

D.l.d. Probeexzision vom Gesäß

HE-Färbung
Anormale Struktur des Kollagens. Einzelne Kollagenbündel verlaufen epidermiswärts. Schweißdrüsen ( ) werden durch das verdickte Kollagen komprimiert.

Vergrößerung: 40 x

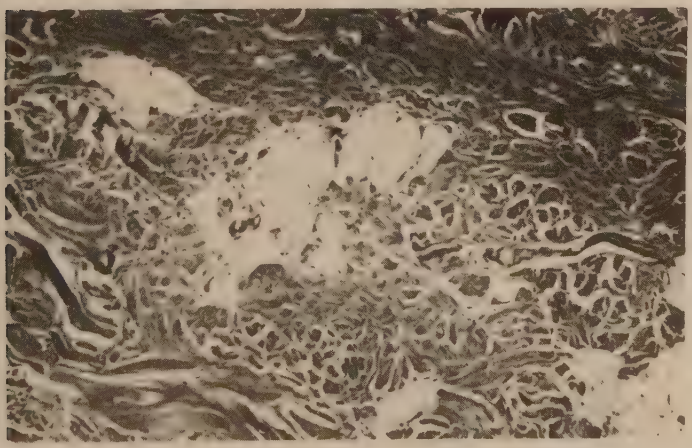


Abb. 26: Fall A

D.l.d. - HE-Färbung. Verdickte, homogenisierte und teilweise voneinander getrennte Kollagenbündel.
Vergrößerung: 100 x

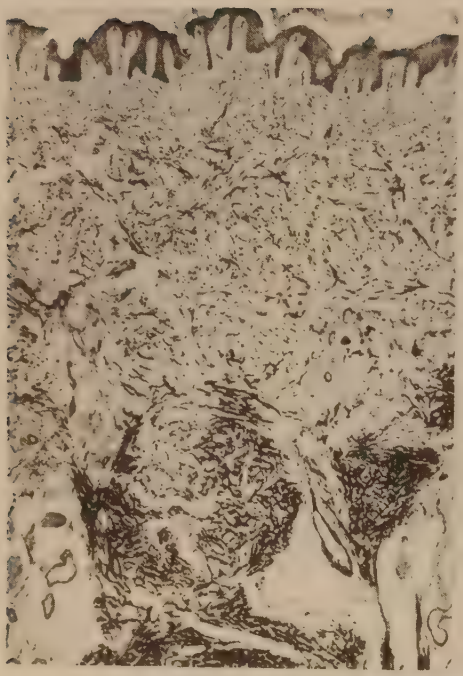


Abb. 27: Fall A

D.l.d.
Elastica-Färbung
Die feine Netzstruktur der elastischen Fasern i.d. Papillarschicht fehlt; darunter erscheinen sie aufgesplittert und zeigen vereinzelte Aggregationen.

Vergrößerung: 40 x

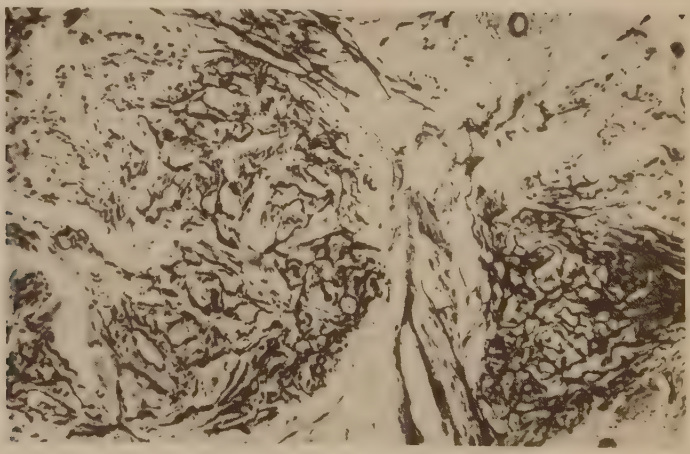


Abb. 28: Fall A

D.l.d. - Elastica-Färbung. Im Bereich scharf abgegrenzter Bezirke im tieferen Korium sind die elastischen Fasern verdickt und noch stärker aggregiert.
Vergrößerung: 100 x

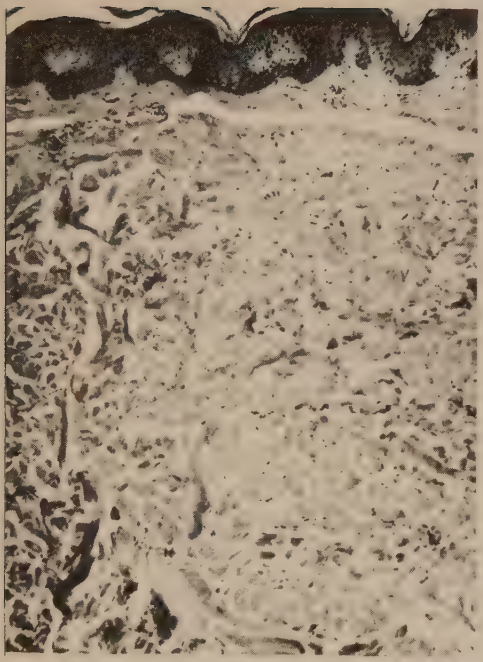


Abb. 29: Fall B

D.l.d. Probeexzision vom Rücken.

HE-Färbung

Kollagenfasern sind verdickt, homogenisiert und zeigen im Bereich des gesamten Koriums eine anormale Struktur.

Vergrößerung 100 x

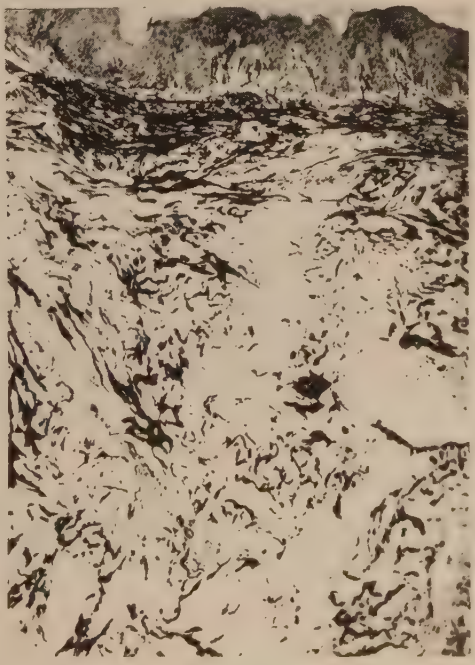


Abb. 30: Fall B

D.l.d.
Elastica-Färbung

Im oberen Korium findet sich ein dichter Bezirk verdickter, aggregierter und teilweise oberflächenparallel ausgerichteter elastischer Fasern, im mittleren und tieferen Korium stärkere Aggregation und Verklumpung der elastischen Fasern.

Vergrößerung: 100 x

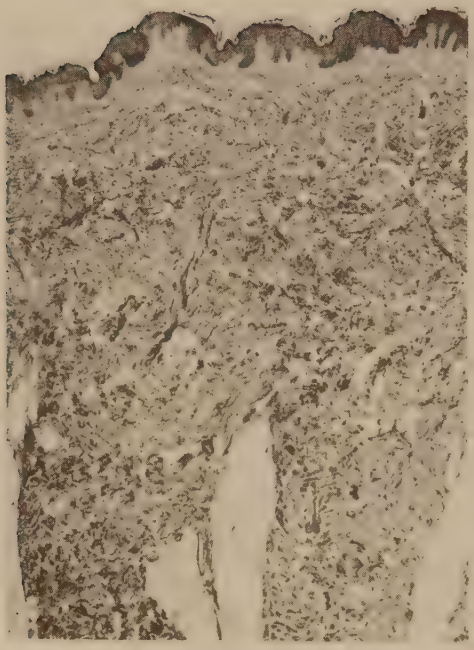


Abb. 31: Fall C

D.l.d. Probeexzision vom Gesäß.

HE-Färbung

Unregelmäßige Anordnung der verdickten Kollagenfasern; Ausbreitung des Kollagens bis in die Subcutis mit Komprimierung des Fettgewebes zu schmalen Septen.

Vergrößerung: 40 x

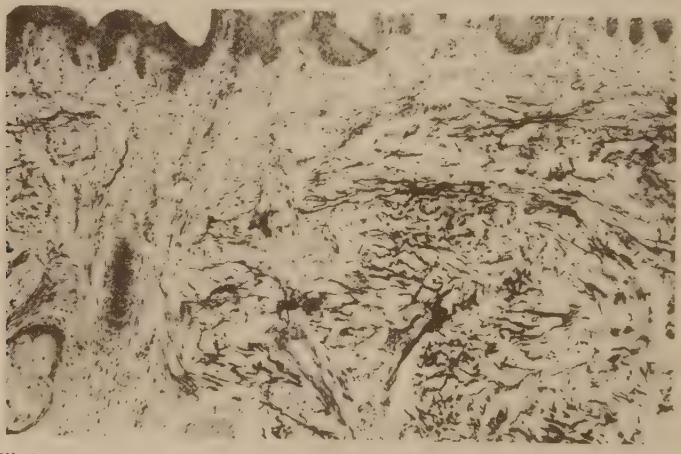


Abb. 32:

Fall C

D.l.d.

Elastica-Färbung

Zur Tiefe des Koriums zunehmende Verdickung und Aggregation der elastischen Fasern. Verklumpung und Zerfall der elastischen Fasern in unterschiedlich große Bruchstücke.

Vergrößerung: 100 x

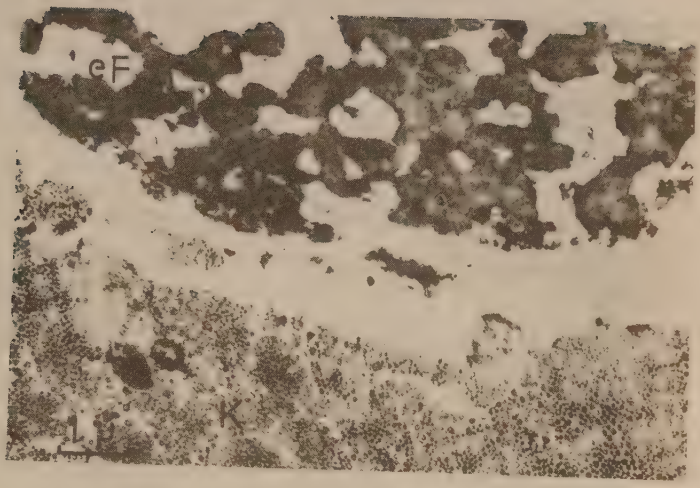


Abb. 33: Fall A

D.l.d.

Die elastischen Fasern (eF) erscheinen frakturiert, schollenartig und verklumpt. Kollagenbündel (K) sind ungleichmäßig im Querschnitt, zeigen unterschiedliche Elektronendichte und eine korbblütenartige Gestalt.

Vergrößerung: 12 250 x

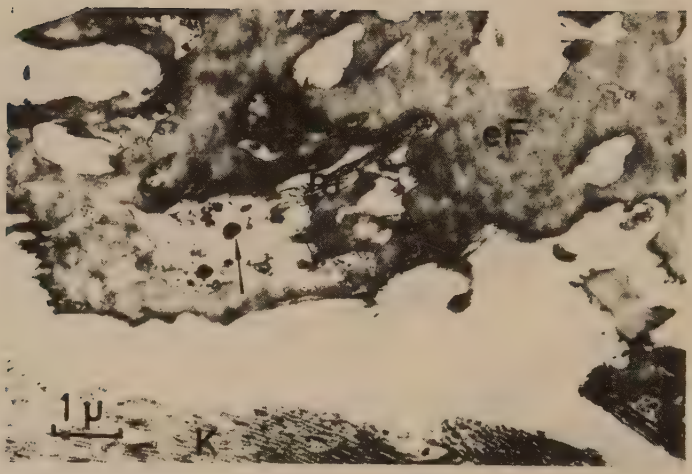


Abb. 34: Fall A

D.l.d.

Die elastischen Fasern zeigen Loch- oder Spaltbildungen, in denen sich Material unterschiedlicher Form (rund, oval oder polygonal), Größe (bis max. 0,5µ) und Elektronendichte beobachten läßt (↑).

m - mikrofilamentöses Material
K - Kollagen
eF- elastische Fasern

Vergrößerung: 12 250 x

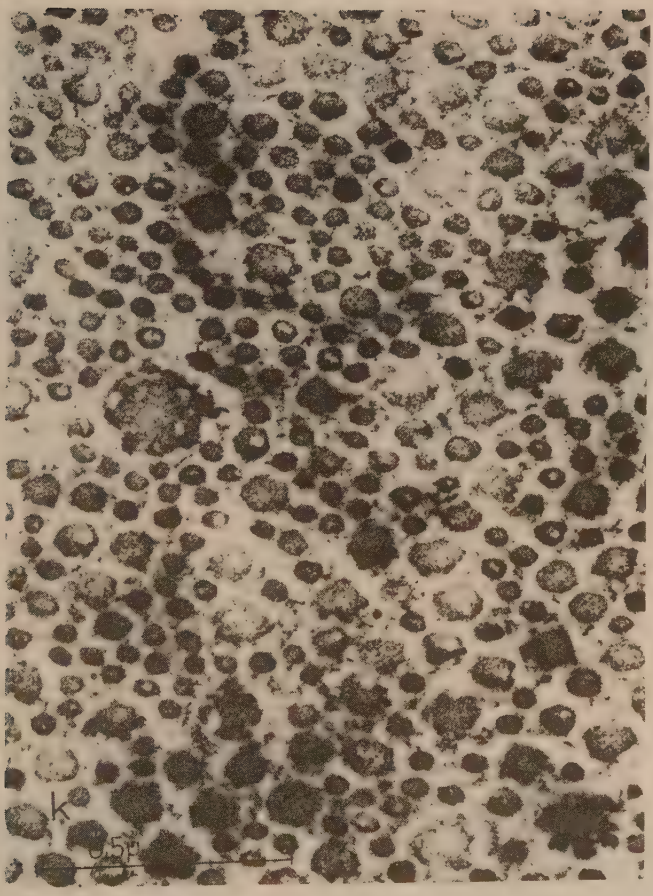


Abb. 35: Fall A

D.l.d.

Die Kollagenbündel sind ungleichmäßig. Sie zeigen im Querschnitt verschiedene Durchmesser von 330 - 700 Å. Stellenweise sind einige Kollagenfasern sehr elektronendicht und haben eine korbblütenartige Gestalt, die durch fein granulofilamentöse Anlagerungen bedingt ist.

K - Kollagen

Vergrößerung: 90 000 x

Abb. 36: Fall A

D.l.d.

Die elastischen Fasern (eF) sind fast homogen. Die Skelettfasern sind nicht gut zu erkennen. In den Loch- und Spaltbildungen findet sich sehr elektronendichtes Material (↓). (Verkalkungen)

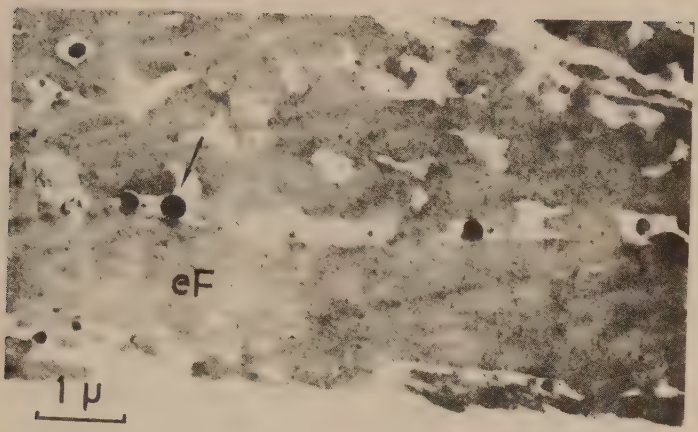
Vergrößerung: 14 700 x

Abb. 37: Fall A

D.l.d.

In den Loch- und Spaltbildungen der elastischen Fasern (eF) findet sich sehr elektronendichtes Material (Verkalkung). Eine Messerscharte im Bereich der Verkalkung ist deutlich sichtbar (↓).

Vergrößerung: 30 000 x


eF
1 μ

eF
0.5 μ

Abb. 38: Fall A

D.l.d.

Pathologische Veränderungen der elastischen Fasern erkennt man auch an den Gefäßen, besonders im Bereich der Lamina interna einiger Arteriolen; sie zeigen starke Elektronendichte, sind schollenartig und stellenweise reticulär angeordnet (↑).

En: Endothelzellen,
M: Glattmuskelzellen,
L: Lumen

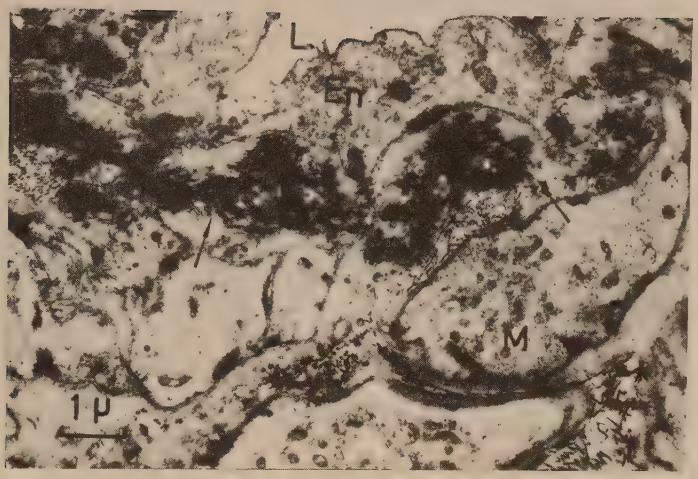
Vergrößerung: 12 250 x

Abb. 39: Fall C

D.l.d.

Die elastischen Fasern (eF) sind mäßig elektronendicht und schollenartig strukturiert. Ihre Innenstruktur ist meist homogen oder feingranulomatös und läßt die Skelettfasern nicht sichtbar werden. Weiterhin erkennt man amorphes, wenig elektronendichtes Material zwischen den elastischen Fasern und Kollagenbündeln (K).

Vergrößerung: 19 600 x


L
M
1 µ

eF
1 µ
K

Abb. 40: Fall C

D.l.d.

Zwischen den schollenartigen elastischen Fasern (eF) findet sich ein unterschiedlich elektronendichtes Material von runder, ovaler oder polygonaler Gestalt.

K: Kollagen

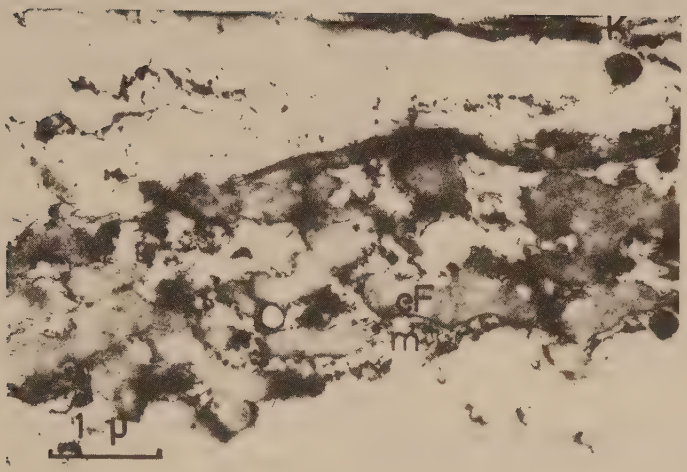
Vergrößerung: 15 600 x

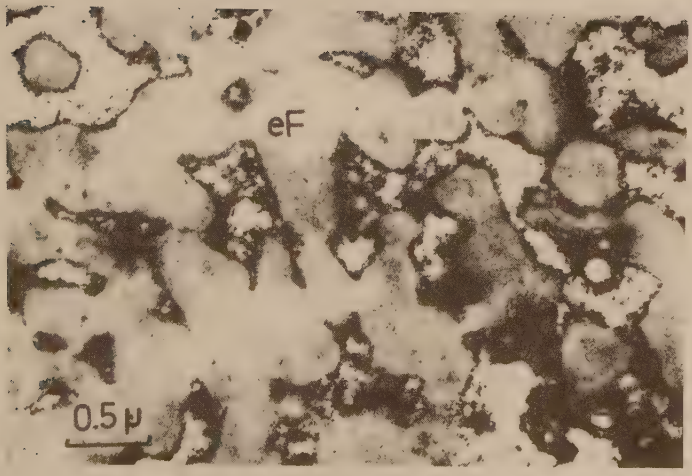
Abb. 41: Fall C

D.l.d.

Stellenweise zeigt sich nicht nur am Rand, sondern auch im Zentrum der Loch- und Spaltbildungen in den elastischen Fasern mikrofilamentöses Material. Es ist unregelmäßig angeordnet, teilweise netzförmig oder verklumpt und von starker Elektronendichte.

Vergrößerung: 30 000 x


K
eF
m
1 µ


eF
0.5 µ

IX. Literaturverzeichnis

ALBERS-SCHÖNBERG, H.: Eine seltene, bisher nicht bekannte Strukturanomalie des Skelettes. Fortschr.Röntgenstr. 23, 174 - 175 (1915/16)

ALVERDES, L.: Bindegewebsnaevus. Derm.Wschr. 139, 291 (1959)

ARCHER, M.C., FOX, K.W.: Osteopoikilosis: Report of two cases, Radiology 47, 279 - 283 (1946)

AWALISCHWILI, G.G.: Kasuistik der Osteopoikilie. Röntgenpraxis 2, 831 - 833 (1930)

BAUER, K.H., BODE, W.: Osteodysplasia enostotica (sog. Osteopoikilie). In: K.H. BAUER, E. HANHART, J. LANGE, Handb.d. Erbbiologie d.Menschen. Hrsg. v. G. JUST, Bd. III, 146 - 151, Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg 1940

BECKER, W.: Über einen Fall familiärer Osteopoikilie (ALBERS-SCHÖNBERG). Medizinische 1956, 526 - 527

BERLIN, R., HEDENSIÖ, B., LILJA, B., LINDER, L.: Osteopoikilosis - a Clinical and Genetic Study. Acta med.scand. 181:3, 305 - 314 (1967)

BERNUTH, F. v.: Über Sklerodermie, Osteopoikilie und Kalkgicht im Kindesalter. Zschr.Kinderheilk. 54, 103 - 116 (1933)

BERTE, G.: Osteopecilia e disfunzione endocrina. Ref.Radiol.med. (Torino) 18, 653 (1931) zit.n. H.G. CLAUS

BLAICH, W.: Zur Histo- u. Pathogenese der Bindegewebsnaevi. Derm.Wschr. 119, 133 - 143 (1947)

BORCHARD, A.: Osteopoikilie. Vereinig. Niederrhein.-Westf.Chir., 81. Tagg. vom 16.6.1932 in Barmen. Zbl.Chir. 59, 2546-2547 (1932)

BRÜCKE, H.: Über multiple Enostosen (Osteopoikilie). Dtsch.Z.Chir. 239, 554 - 564 (1933)

BUSCH, K.F.B.: Osteosclerosis disseminata familiaris. København: Steen Hasselbalchs Forlag 1936, 168 S.

Familial disseminated osteosclerosis. Acta radiol. (Stockh.) 18, 693 - 714 (1937)

BUSCHKE, A.: Fall zur Diagnose. Berl.Dermat. Gesellschaft vom 10.5.1927. Ref. Zbl. Haut- u. Geschl.Kr. 24, 324 (1927)

BUSCHKE, A., OLLENDORFF, H.: Ein Fall von Dermatofibrosis lenticularis disseminata und Osteopathia condensans disseminata. Derm. Wschr. 86, 257 - 262 (1928)

CAIRNS, R.J.: Familial Juvenile Elastoma: Osteopoikilosis. Proceed. of the Royal Soc. of Medicin. 60, 1267 (1967)

CLAUS, H.G.: Die Osteopoikilie. In: DIETHELM, OLSSON, STRNAD, VIETEN u. ZUPPINGER. Handb.d.med.Radiol., Bd. V/3, 182 - 242. Springer, Berlin-Heidelberg-New York 1968

COCCHI, U.: Osteopoikilie: Krankheiten des Skelettsystems. In: BECKER Hdb.d. Humangenetik. Bd. 2, 140 - 145 Thieme, Stuttgart 1964

CRAMER, H.J., KAHLERT, G.: Über Bindegewebsnaevi. Hautarzt 19, 251 - 256 (1968)

DANIELSEN, L., MIDTGAARD, K., CHRISTENSEN, H.E.: Osteopoikilosis associated with dermatofibrosis lenticularis disseminata. Arch.Derm.Syph. (Chicago) 100, 465 - 470 (1969)

DANIELSEN, L., KOBAYASHI, T., LARSEN, H.W., MIDTGAARD, K., CHRISTENSEN, H.E.: Pseudoxanthoma elasticum. Acta. derm. venereol. (Stockh.) 50, 355 - 373 (1970)

DEGOS, R., LEPINE, J., CIVATTE, J.: Naevus elasticus pré-mammaire de Lewandowsky. Bull.Soc.franc.Derm. Syph. 68, 160 (1961)

DUVERNE, J., COUDERT, J., COLOMB, D.: Tentative d'individualisation du collagénome eruptif (à propos d'une observation). Ann.Derm.Syph. (Paris) 82, 160 - 165 (1955)

EDSTRÖM, G.: Osteopoikilie u. Sklerodermie bei einem Fall von Polyarthritis rheumatica chronica. Acta chir. scand. 87, 117 - 127 (1942)

ERBSEN, H.: Osteopoikilie des Schädels. Klin. Wschr. 13, 1306 - 1308 (1934)

Die Osteopoikilie (Osteopathia condensans disseminata). Ergebn. med. Strahlenforsch., 7, 137 - 174 (1936)

FLECK, M.: Pflastersteinnaevus. Derm.Wschr. 140, 1320 (1959)

FRÜHWALD, R.: Bindegewebsnaevus. Derm.Wschr. 108, 425 (1939)

GANS, O., STEIGLEDER, G.K.: Histologie der Hautkrankheiten. 2. Aufl. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957)

GIESEKING, R.: Mesenchymale Gewebe und ihre Reaktionsformen im elektronenmikroskopischen Bild. Fischer, Stuttgart (1966)

GLUCH, B.: Über einen Fall von Osteopoikilie. Röntgenpraxis 1, 505 - 507 (1929)

GOTTRON, H.A. Morbus Pringle mit Pflastersteinnaevus am Rücken. Derm.Wschr. 116, 334 (1943)

Isolierter Lumbosakralnaevus als Ausdruck des Pringelschen Syndroms. Derm.Wschr. 119, 299 (1947)

GRACIANSKY, P. de, LECLERCQ, R.: Le "naevus elasticus" en tumeurs disseminées. Ann.Derm.Syph. 87, 5 - 25 (1960)

GREITHER, A., TRITSCH, H.: Die Geschwülste der Haut. Thieme, Stuttgart (1957)

GRILLI, A.: L'osteopecilia nei suoi quadri stabilizzati ed evolutivi, conclamati discreti, puri e non puri e nei rapporti con le isole de STIEDA e l'osteosi eburneizzante monomelia. Nunt.radiol., 10, 125 - 155 (1942) zit. n. CLAUS

GRUPPER, Ch., CARDINNE, A.: Dermatofibrose lenticulaire disseminée avec Ostéopoécilie (Syndrome de Buschke-Ollendorff). Ann.Derm. Syph. (Paris) Bd. 101, 405 - 407 (1974)

HAACK, E.: Über Osteopoikilie. Röntgenpraxis, 3, 611 - 613 (1931)

HALL, D.A., KEECH, M.K., REED, R. et al. Collagen and elastin in connective tissue. J.Geront. 10, 388 - 400 (1955)

HASHIMOTO, K., DiBELLA, R.J.: Electron microscopic studies of normal and abnormal elastic fibers of the skin. J.Invest.Derm. 48, 405 - 423 (1967)

HOCHFLED, M.: Deux cas d'hyperprotéinémie avec ostéopoécilie. Presse med. 61, 115 - 117 (1953)

HOLLY, L.E.: Osteopoikilosis. A five year study. Amer.J.Roentgenol. 36, 512 - 517 (1936)

HORNITZKI, P.: Über Osteopoikilie. Herdförmige Spongiosasklerose. Langenbecks Arch. Klin.Chir. 199, 76 - 88 (1940)

JANSEN, L.H., BUSSEMAKER, J.B., REYERS, J.G.CH.: Een lijder aan dermatofibrosis lenticularis disseminata met osteopoikilie. Ned.T.Geneesk. 102, 2322 - 2324 (1958)

JONASCH, E.: 12 Fälle von Osteopoikilie. Fortschr. Röntgenstr., 82, 344 - 353 (1955)

KADRNKA, S., HIRLEMANN, A.: Ostéopoikilie à caractère familial et syphilis congénitale. Rev. Orthop. 20, 29 - 41 (1933)

KNOTH, W.: Kasuistik in Bildern. Derm.Wschr. 145, 593 - 598 (1962)

KRETZBERG, R., KLINGMÜLLER, G.: Senile elastose. Z.Haut- u. Geschl. Kr. 43, 105 - 110 (1968)

LANDBERG, T., AKESSON, H.O.: zit. n. WISE, D.: Hereditary disorders of connective tissue. In: J. JADASSOHN, Handb. d. Haut- u. Geschl.Kr., Ergänzungswerk. Bd. VII. 483 - 484, Springer, Berlin - Heidelberg - New York (1966)

LEDOUX-LEBARD, R., CHABANEIX, DESSANE: L'ostéopoécilie. Forme nouvelle d'ostéite condensante généralisée sans symptomes cliniques. J.Radiol. Electrol., 2, 133 - 134 (1916/17)

LEWANDOWSKY, F.: Über einen eigentümlichen Naevus der Brustgegend. Arch.Derm.Syph. (Berlin) 131, 90 - 94 (1921)

LIPSCHÜTZ, B.: Über eine bisher nicht beschriebene Naevusform (pflastersteinförmiger Bindegewebsnaevus). Arch.Derm.Syph. 139, 477 - 482 (1922)

LOEWENTHAL, C.J.A.: Connective tissue naevi and collagenome eruptif. Dermatologica (Basel) 114, 81 - 90 (1957)

MÄUSLE, E., NÖDL, F.: Zur Histopathogenese des Naevus elasticus. Arch.Derm.Forsch. 247, 221 - 234 (1973)

MEISCHKE, M.: Osteopoikilie. Dtsch.Gesundh.Wes. 12, 1516 - 1518 (1957)

MELNICK, J.C.: Osteopathia condensans disseminata. Study of a family of 4 generations. Amer. J.Roentgenol. 82, 229 - 238 (1959)

MONTPELLIER, J., La CROIX, A.: Un cas de naevus pseudocolloide périfolliculaire (dégénérescence colloide miliaire du derme). Ann. Derm.Syph. (Paris), 4, 381 - 385 (1923)

MORDANT, M.H.: Ostéopoikilie avec dermatofibrose disseminée. Arch.belg.Derm. 14, 83 - 87 (1958)

MOREAU, L.: Sur un nouveau cas d'ostéite condensante generalisée (Ostéopoécilie) J.Radiol.Elektrol. 3, 318 - 319 (1918/19)

NEWCOMET, W.S.: Spotted Bones. Amer.J.Roentgenol. 22 (2), 460 - 463 (1929)

OGINO, A.: Dermatofibrosis Lenticularis Disseminata with Osteopoikilosis (B.O.-Syndrome). Acta Dermatologica, Kyoto 67, 151 - 161 (1972)

OLLENDORFF-CURTH, H.: Dermatofibrosis lenticularis disseminata and osteopoikilosis. Arch. Derm.Syph. 30, 552 - 560 (1934)

PASTINSKY, I., RACZ, J.: Hautveränderungen bei inneren Krankheiten. VEB Volk u. Gesundheit, Berlin - Jena (1965)

PIERARD, J., KINT, A.: Le Pseudoxanthome élastique. Sa structure en microscopie électronique. Ann.Derm.Syph. (Paris) 97, 481 - 492 (1970)

PRAKKEN, J.R.: Conncective-Tissue Naevi. Brit.J. Derm. 64, 87 - 96 (1952)

RAQUE, C.J., WOOD, M.G.: Connective-Tissue Nevus. Dermatofibrosis Lenticularis Disseminata with Osteopoikilosis. Arch.Derm. 102, 390 - 396 (1970)

ROCHA, G., WINKELMANN, R.K.: Connective tissue nevus. Arch.Derm. 85, 722 - 729 (1962)

SAITO, Y., KLINGMÜLLER, G.: Elektronenmikroskopische Untersuchungen zur Morphogenese elastischer Fasern bei der senilen Elastose und dem Pseudoxanthoma elasticum. Publikation in Vorbereitung.

SCHIMPF, A., ROTH, W., KOPPER, J.: Dermatofibrosis lenticularis mit Osteopoikilie. Dermatologica. 141, 409 - 420 (1970)

SCHMORL, G.: Anatomische Befunde bei einem Fall von Osteopoikilie. Fortschr.Röntgenstr., 44, 1 - 8 (1931)

SCHORR, W.F., OPITZ, J.M., REYES, C.N.: The Connective Tissue Nevus-Osteopoikilosis Syndrom. Arch.Derm. 106, 208 - 214 (1972)

SEROWY, C.: Ein Beitrag zum Syndrom Dermatofibrosis lenticularis disseminata und Osteopoikilie. Arch.klin.exp. Derm. 203, 113 - 124 (1956)

SJÖHOLM, M.: Osteopoikilosis with dermatofibrosis lenticularis disseminata. Acta med.scand., 104, 108 - 122 (1940)

SMITH, A.D., WAISMAN, M.: Connective tissue nevi, familial occurence and association with osteopoikilosis. Arch. Derm. 81, 249 - 252 (1960)

STARICCO, R.G., MEHREGAN, M.D.: Nevus elasticus and nevus elasticus vascularis. Arch.Derm. 84, 943 - 947 (1961)

STEENHUIS, D.J.: About a special case of Ostitis condensans disseminata. Acta radiol. (Stockholm), 5, 373 - 374 (1926)

STEIGLEDER, G.K., JUNG, K.: Dermatofibrosis lenticularis disseminata mit Osteopoikilie. Buschke-Ollendorff Syndrom. Z.Hautkr. 49, (16), 697 - 702 (1974)

STIEDA, A.: Über umschriebene Knochenverdichtungen im Bereich der Substantia spongiosa im Röntgenbilde. Bruns' Beitr. klin.Chir. 45, 700 - 703 (1905)

STUBENRAUCH, L. v.: Zur Histogenese der Osteopoikilie. Mikroskopische Untersuchungen. Dtsch.Z.Chir. 250, 586 - 613 (1938)

SVAB, V.: A propos de l'ostéopoécilie héréditaire. J.Radiol.Electrol. 16, 405 (1932)

THOMPSON, R.H., HOOVER, R., FULTON, H.F.: Osteopoikilosis. Amer.J.Roentgenol. 49 (1), 603 - 605 (1943)

TOURAINE, A., RUEL, H.: La Polyfibromatose Héréditaire. Ann.Derm.Syph. 5, 1 - 5 (1945)

VOORHOEVE, N.: L'image radiologique non encore déscrite d'anomalie du squelette: Ses rapports avec la Dyschondroplasie et l'osteopathia condensans disseminata. Acta radiol. (Stockholm) 3, 407 - 416 (1924)

WACHTEL, H.: Über einen Fall von Osteopathia condensans disseminata. Fortschr. Röntgenstr. 27, 624 - 625 (1919 - 1921)

WALTHER, H.: Pflastersteinartiger Naevus der Lumbosakralgegend bei Morbus Pringel. Derm.Wschr., 124, 940 - 943 (1951)

WEIDMAN, F.D., ANDERSON, N.P., AYRES, S.J.: Juvenile Elastoma. Arch.Derm.Syph. 28, 182 - 189 (1933)

WEISSMANN, G.: Scleroderma associated with osteopoikilosis. Arch.intern.Med. (Chicago) 101, 108 - 113 (1958)

WEYHBRECHT, H.: Solitäre Bindegewebsnaevi. Derm. Wschr., 126, 1137 - 1143 (1952)

WINDHOLZ, F.: Über familiäre Osteopoikilie und Dermatofibrosis lenticularis disseminata. Fortschr. Röntgenstr. 45, 566 - 582 (1932)

WITH, C., KISSMEYER, A.: Dystrophie elastique folliculaire thoracique (héréditaire?) (Naevus elasticus Lewandowsky). Ann.Derm. Syph. (Paris), 3, 169 - 173 (1922)

WORRINGER, F., LAUGIER, P.: Dysembryomes élastiques rares. Bull.Soc.franc. Derm.Syph. 68, 544 - 551 (1961)

YU, Y.S., BLUMENTHAL, H.T.: The calcification of elastic fibers - ultramicroscopic characteristics. J.Geront, 18, 127 - 134 (1963)

Herrn Prof. Dr. med. G. Klingmüller danke ich herzlich für die freundliche Überlassung des Themas sowie für die Beratung während meiner Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. J. Münzenberg danke ich für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. med. C. Fuxhara möchte ich meinen Dank aussprechen für die Unterstützung und Beratung bei der Anfertigung der Präparate.

Lebenslauf

Am 23. September 1941 wurde ich, Manfred Ferdinand Sacher, als Sohn des Diplomvolkswirtes Hubert Sacher und seiner Ehefrau Magdalena geb. Knoepffler in Posen geboren.

Gegen Ende des Krieges flohen wir nach Cuxhaven, wo ich von 1948 - 1952 die Volksschule besuchte. 1953 zogen wir nach Bonn, wo ich zunächst in das mathematisch-naturwissenschaftliche E.M. Arndt-Gymnasium eintrat, 1956 aber zum neusprachlichen Friedrich-Ebert-Gymnasium wechselte, an dem ich 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Nach dem Abitur leistete ich einen zweijährigen Wehrdienst bei der Bundeswehr ab und wurde 1964 als Leutnant der Reserve entlassen.

Mit dem Sommersemester 1964 begann ich mein Medizinstudium an der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn und beendete es im Juli 1970 mit dem bestandenen Staatsexamen. Die Medizinalassistentenzeit absolvierte ich an der Medizinischen, Chirurgischen und Dermatologischen Universitätsklinik Bonn. Nach der Approbation im November 1971 begann ich an der Universitäts-Hautklinik Bonn mit der dermatologischen Weiterbildung, die ich im Februar 1975 mit der Anerkennung als Facharzt für Dermatologie und Venerologie beendete. Im März 1976 habe ich die Universitäts-Hautklinik Bonn verlassen. Zur Zeit mache ich die zur Niederlassung geforderte Praxisvertretung.

Herstellung: Druck und Verlag Ing. H. O. Hövelborn 5316 Niederkassel-Mondorf, Provinzialstraße 25
Telefon Bonn 46 27 13
Archiv-Nr.: 097601